FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE MARDI 28 JUILLET 1885

Par E. DOYEN

Ancien interne de l'hôpital de Reims, ancien interne des hôpitaux de Paris.

RECHERCHES

ANATOMIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LE

CHOLÉRA ÉPIDÉMIQUE

Président : M. le Professeur CORNIL;

Juges : M. le Professeur BALL; MM. HALLOPEAU et HANOT, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1885

A LA MÉMOIRE DE MA MERE

A MON PÈRE

Professeur honoraire à l'École de médecine de Reims,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MA FEMME

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR CORNIL

Médecin des hôpitaux,
Professeur d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine,
Membre de l'Académie de médecine,
Membre du Sénat, chevalier de la Légion d'honneur.

A M. Le Docteur BERNUTZ

Médecin des hôpitaux, membre de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'honneur.
(Externat, 1881.)

A M. Le Docteur LUCAS-CHAMPIONNIÈRE

Chirurgien des hôpitaux.
(Internat, 1882.)

A M. Le Docteur LÉON LABBÉ

Chirurgien des hôpitaux,
Professeur agrégé à la Faculté de médecine, membre de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'honneur.
(Internat, 1884.)

A M. Le Docteur LANCEREAUX

Médecin des hôpitaux,
Professeur agrégé à la Faculté de médecine, membre de l'Académie de médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.
(Internat, 1885.)

A M. Le Docteur BOUILLY

Chirurgien des hôpitaux, professeur agrégé à la Faculté de médecine.

A M. Le Docteur SCHWARTZ

Chirurgien des hôpitaux.

A MES PREMIERS MAITRES EN CHIRURGIE

MM. Les Docteurs GALLIET, DECÈS, HARMAN, BELTZ, GENTILHOMME, LÉVÊQUE

Chirurgiens des hôpitaux de Reims, professeurs à l'École de médecine de Reims.

A MES PREMIERS MAITRES EN MÉDECINE

MM. Les Docteurs STRAPART, HENROT, LUTON, LANGLET

Médecins des hôpitaux de Reims, professeurs à l'École de médecine de Reims.
(Externat et internat, 1878, 1879, 1880.)

AVANT-PROPOS

L'étude dn choléra asiatique est entrée dans une voie nouvelle depuis l'apparition de la dernière épidémie en 1883. Nous avons recueilli dans les hôpitaux de Paris, en novembre et décembre derniers, quelques matériaux d'étude qui ont été pour nous le point de départ, pendant ces huit derniers mois, d'une longue série de recherches anatomiques et expérimentales.

Après un court aperçu historique et critique des principaux travaux publiés jusqu'alors sur le microbe du choléra, nous exposerons dans quatre chapitres différents :

1° L'anatomie pathologique du choléra chez l'homme;

2° L'étude du bacille-virgule, ses caractères, sa morphologie, sa vitalité;

3° Nos expériences d'inoculation;

4° Les conclusions pratiques de notre travail au point de vue de la prophylaxie et de la thérapeutique du choléra.

Notre exposé est aussi concis que possible. Nous avons entrepris ces recherches dans le but non pas de vérifier les déconvertes antérieures, mais d'étudier sans idée préconçue

l'étiologie et la pathogénie du choléra épidémique. Notre seul mobile est l'amour de la vérité.

Nos recherches ont été pratiquées au laboratoire et sous la direction de M. le professeur Cornil, dont les savants conseils ne nous ont jamais fait défaut. Nous tenons à le remercier publiquement de la bienveillance dont il a bien voulu nous honorer. Nous remercions nos maîtres dans les hôpitaux de Reims et de Paris des excellentes leçons qu'ils nous ont prodiguées. Nous remercions également nos amis les Drs Chantemesse, Charrin, Sapelier et Legendre, le Dr Babès, professeur agrégé à l'Université de Budapest, qui ont bien voulu, par leur aimable concours, nous faciliter notre tâche.

RECHERCHES
ANATOMIQUES ET EXPÉRIMENTALES
SUR LE
CHOLÉRA ÉPIDÉMIQUE[1]

RÉSUMÉ CRITIQUE DES TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LE MICROBE DU CHOLÉRA

Avant les recherches de Koch, divers auteurs s'étaient attachés à l'examen des bactéries contenues dans les selles des cholériques, sans y découvrir aucun microbe qui parût présenter une valeur spécifique.

Les premiers résultats positifs furent obtenus par Koch, et exposés à la première conférence de l'Office sanitaire de Berlin, le 26 juillet 1884[2].

Ce n'est qu'après de nombreux examens de selles cholériques, après de nombreuses autopsies, que Koch a pu certifier l'existence, dans le choléra, d'une bactérie spéciale, caractéristique par l'aspect de ses colonies sur la gélatine, et à laquelle il a donné le nom de komma-bacillus (bacille-virgule). Koch n'a trouvé son bacille que dans l'intestin : soit dans le liquide diarrhéique, soit dans l'épaisseur de la muqueuse. Il ne l'a rencontré ni dans le sang, ni dans les viscères. Ce bacille a certainement été entrevu par MM. Strauss, Roux, Nocard

[1] Ce travail fera l'objet d'un mémoire plus détaillé, dans un prochain fascicule des *Archives de Physiologie*.
[2] *Semaine médicale*, 1884, nos 32, 34, 35, 37.

et Thuillier, pendant leur mission en Égypte (du 15 août au 7 octobre 1883). Ce bacille est figuré dans leur mémoire des *Archives de Physiologie*[1], soit dans le contenu, soit dans les coupes de l'intestin, sous la forme d'un bacille grêle et presque rectiligne.

Les premiers, MM. Nicati et Rietsch[2] ont obtenu, le 15 septembre 1884, la mort chez des animaux (chiens et cobayes), par suite de l'injection dans le duodénum, après ou sans ligature du canal cholédoque, du liquide intestinal crémeux provenant d'une autopsie, et contenant un grand nombre de bacilles-virgule. Ils ont signalé la présence[3] fréquente dans le duodénum, dans les cas foudroyants, d'un mucus crémeux voilant l'état congestif de la muqueuse. Ce mucus crémeux se retrouve dans la partie terminale du canal cholédoque et renferme le bacille de Koch. Dans tous ces cas, il existe de la rétention biliaire.

MM. Rietsch et Nicati n'ont bien vu le bacille-virgule qu'après que la démonstration leur en eût été faite par Koch, au laboratoire du Pharo.

Les essais d'inoculation des expérimentateurs de Marseille, tout en conservant le mérite de la priorité pour les résultats acquis, sont loin d'échapper à toute critique : l'injection du liquide intestinal sous la peau, dans les veines ou dans le péritoine de certains animaux, ne pouvait avoir aucune valeur scientifique et devait se terminer par la septicémie. Restent vingt cas d'inoculation dans le duodénum ou le canal cholédoque.

Pour les inoculations dans l'intestin, ils signalent un seul cas de mort, chez un chien, après la ligature du canal cholédoque, et, chez le cobaye, 4 morts sur 7 animaux.

L'injection de bile contenant des bacilles-virgule a donné la mort à 2 cobayes. L'injection du bacille-virgule, dans le canal cholédoque de 9 chiens, leur a donné 3 cas positifs. Un animal est mort d'une cause inconnue, et 5 autres, à l'autopsie, ont présenté dans le péritoine du liquide séro-sangui-

[1] 15 mai 1884, pl. XI, *fig.* 1, 2, 4.
[2] *Semaine médicale*, 18 septembre 1884.
[3] *Arch. de Phys.*, 30 juin 1885 et *Revue de médecine*, 18 juin 1885.

nolent ou purulent. Ces cas de péritonite nous semblent bien nombreux, et ces inoculations, faites avec du liquide intestinal d'autopsie, ne prouvent pas que la mort soit due plutôt au bacille-virgule qu'aux autres bactéries qui s'y trouvent mélangées. Les symptômes cités, prostration, algidité, contraction musculaire spasmodique, ne démontrent pas que leurs animaux soient morts du choléra, et leur description anatomopathologique nous semble bien sommaire.

MM. Rietsch et Nicati paraissent d'ailleurs n'avoir cherché le bacille-virgule chez leurs animaux en expérience que par des procédés tout à fait imparfaits. Ils reconnaissent eux-mêmes[1] qu'ils avaient pris d'abord pour le bacille du choléra, dans les selles des animaux, un bacille-virgule différent de celui de Koch et ne liquéfiant pas la gélatine.

MM. Ceci et Klebs, qui ont étudié le choléra à Gênes, affirment[2] que le bacille-virgule ne se trouve pas constamment à l'examen direct dans les selles des cholériques. Ils ont observé dans le liquide intestinal abandonné à la température ordinaire, au bout de 3 ou 4 jours, une culture presque pure de bacilles-virgule. Ceux-ci disparaissent quelques jours plus tard, pour être remplacés par les bactéries de la putréfaction.

Klebs et Ceci ont remarqué sur l'Agar-Agar l'apparition de cocci arrondis, qui seraient pour eux les spores du bacille-virgule. En ensemençant un tube avec ces cultures, ils ont obtenu à l'état de pureté le bacille de Koch.

Le Dr Ceci a obtenu la mort, chez les cobayes et les lapins, en injectant dans l'intestin grêle une culture pure datant de 2 à 4 jours. Quelques animaux ont présenté de la diarrhée; le contenu de l'intestin était riziforme et contenait des bacilles-virgule. Il n'existait pas de microbes dans le sang du foie ni de la rate des animaux autopsiés peu après la mort[3].

[1] *Revue de méd.*, p. 456, 1885.

[2] *Semaine médicale*, 4 décembre 1884.

[3] Uber cholera asiat. nach Beobachtungen in Genua. (*Corresp.-blatt, f. schweizer Aerzte*, 1884.) Mais Klebs et Ceci n'ont pas mieux coloré le bacille-virgule dans les coupes de l'intestin, où il existe toujours; sans doute leur technique était défectueuse.

Van Ermengem[1] a obtenu la mort sur le cobaye par l'injection duodénale d'une culture pure de bacilles-virgule, répétée en séries.

Le 29 août 1884, il avait remarqué que le bacille-virgule se multiplie rapidement dans une anse intestinale de chien, isolée par une double ligature, après injection d'une goutte de culture.

Le 19 septembre, il obtint la mort chez 4 cobayes par l'injection duodénale d'un gramme environ d'une culture de bacilles-virgules dans le sérum sanguin.

Les symptômes furent de l'algidité, de la prostration, de l'hypothermie, de la diarrhée dans deux cas, et des convulsions des membres postérieurs. Le contenu intestinal, exposé 24 heures dans une chambre humide, offrit l'aspect d'une culture à peu près pure de bacille-virgule.

Onze autres cobayes reçurent dans le duodénum de faibles quantités d'une culture pnre : Presque tous ont succombé.

Les lésions de l'intestin sont caractéristiques : nous les étudierons plus loin. Van Ermengem a constaté sur ces cobayes une entéromycose très accusée.

Six autres cobayes furent inoculés dans le duodénum avec le liquide intestinal d'un des animaux précédents : 5 succombèrent.

L'injection duodénale de liquide de culture privé du bacille-virgule par la filtration, ou bien stérilisé par la chaleur, a déterminé sur un cobaye, en moins d'une heure, à la dose de 3 à 4 centimètres cubes, la mort avec des phénomènes d'algidité.

L'injection péritonéale a donné le même résultat. Van Ermengem s'est assuré que le bacille-virgule, retrouvé dans l'intestin des animaux qui avaient succombé à l'injection duodénale, était bien celui de Koch. Il s'est assuré en outre que divers liquides septiques sont incapables de déterminer la même action pathogène, et a donné le premier la description quelque peu détaillée des symptômes et des lésions du choléra expérimental.

[1] *Semaine médicale*, 31 décembre 1884.

Les résultats obtenus par l'injection du liquide de culture dépourvu de bactéries, lui font émettre l'hypothèse que les phénomènes généraux graves et la mort rapide sont dus à l'absorption d'un produit toxique qui serait le résultat de la fermentation produite par le bacille-virgule.

Cette hypothèse n'est d'ailleurs que celle de Koch, et, le 8 mai 1885[1], le savant allemand a fait savoir, dans sa seconde conférence à l'Office sanitaire, qu'il croyait avoir obtenu un résultat positif en cherchant à tirer des cultures pures du bacille-virgule un poison particulier. Nicati et Rietsch ont observé des faits expérimentaux analogues à ceux de Van Ermengem, et Klebs, tout récemment[2], a signalé l'analogie de ce poison avec la muscarine. Il a même émis l'opinion que, dans le choléra, on pourrait peut-être obtenir de bons effets de l'administration de l'atropine, qui est l'antagoniste de la muscarine et des poisons analogues.

L'analogie des symptômes et des lésions du choléra avec ceux observés dans l'empoisonnement par les champignons, est d'ailleurs bien connue. Koch a obtenu des résultats positifs[3] par l'injection duodénale d'une culture très diluée dans le duodénum des cobayes. Cette méthode toutefois lui semblait bien imparfaite, et depuis il est arrivé à donner le choléra à 85 cobayes par l'expérience suivante :

1° Injection stomacale de 5 centimètres cubes d'une solution de carbonate de soude à 5 0/0 ;

2° Vingt minutes après, injection stomacale de 10 centimètres cubes de bouillon contenant des bacilles-virgule, suivie de l'injection immédiate dans le péritoine de 1 centimètre cube de teinture d'opium par 200 grammes du poids de l'animal. — Koch attache une grande importance à l'état narcotique qui suit son injection péritonéale.

Le bacille de Finkler, dans les mêmes conditions, a produit une action pathogène, mais dans une étendue beaucoup plus petite. On observe surtout, d'après Koch, une véritable pourriture du contenu de l'intestin.

[1] Conférence sur l'étiologie du choléra.
[2] *Correspondenzblatt*, 1er juillet 1885.
[3] Seconde conférence sur l'étiologie du choléra.

Nous n'insisterons pas sur la découverte par Emmerich (de Munich) d'un microbe dans les viscères et le sang des cholériques, et qui, pour l'auteur, serait la bactérie du choléra. Ce microbe est un bâtonnet qui ne liquéfie pas la gélatine.

Les recherches d'Emmerich sont fort sujettes à caution. Koch lui a reproché très justement l'imperfection de la méthode avec laquelle il a fait ses recherches. Emmerich n'a pas retrouvé son bacille sur les coupes, et il est bien probable que, dans le cas où il l'aurait extrait du sang pendant la vie, il s'est introduit dans son expérience une cause d'erreur.

Emmerich a presque toujours constaté dans l'intestin la présence du bacille-virgule de Koch, mais ne le considère pas comme spécifique.

Nous citerons, en dernier lieu, les expériences récentes du Dr Ferran.

M. Ferran aurait constaté, en cultivant le bacille-virgule dans du bouillon à 37° additionné au bout de quelques heures de bile de porc, l'apparition de filaments flexueux, portant à leur extrémité ou sur leur trajet une petite sphère (oogone), qui serait fécondée par une autre plus petite (pollinide). L'oogone éclate, met en liberté des granulations de 0,5 μ à 4 ou 5 μ, qui s'accroissent, prennent l'aspect de corps muriformes et projettent tout à coup nn filament délié qui se contourne en spirale, et donne naissance, par segmentation, aux formes incurvées décrites par Koch.

M. Ferran aurait fixé ces formes arrondies du bacille-virgule par des procédés secrets, et aurait obtenu, par leur injection sous-cutanée, des attaques de choléra bénin constituant une véritable vaccination anticholérique. Malheureusement, le rapport de M. le professeur Brouardel a mis en lumière que M. Ferran manquait absolument de l'installation nécessaire pour des recherches bactériologiques sérieuses, qu'il ne s'était même pas servi des réactifs colorants et ne possédait dans son laboratoire qu'un microscope sans éclairage Abbé, muni d'objectifs à sec fort médiocres, et une étuve rudimentaire dépourvue de régulateur. M. Ferran paraît d'ailleurs ne faire de sa prétendue découverte qu'une spécu-

lation financière assez productive, et refuse absolument de laisser étudier sou vaccin hors de sou laboratoire.

Certains auteurs ont observé, dans les cultures du bacille-virgule, des formes qui ne sont pas sans offrir quelque rapport avec celles décrites par M. Ferran. Babès a observé, alors qu'il étudiait avec nous le bacille-virgule au laboratoire de M. le professeur Cornil, des formes incurvées très petites de 0,5 μ à 0,7 μ de longueur et présentant toujours sur l'un de leurs côtés une certaine concavité. M. Babès[1] émet l'hypothèse de cils terminaux, en raison des mouvements en tourbillon qu'il a observés dans le liquide.

Pétrone[2] a vu se détacher, à l'une des extrémités des virgules, un petit segment de protoplasme arrondi, qui, mis en liberté, représente un coccus très mobile et parfaitement rond.

Van Ermengem a observé quelques-unes des formes observées par Ferran, notamment des corpuscules arrondis ou piriformes situés sur le trajet ou à l'extrémité des spirilles.

M. Buchner[3] a signalé des formes monstrueuses, variées du bacille-virgule dans des cultures additionnées de sucre. M. Klein[4] a observé des faits analogues.

CHAPITRE PREMIER.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CHOLÉRA CHEZ L'HOMME.

Nous n'avons pu faire, pendant l'épidémie de 1884 à Paris, que sept autopsies. Nous avons, en effet, rencontré beaucoup de difficultés à nous procurer quelques cadavres, n'ayant pas la bonne fortune d'être dans un service de cholériques.

Autopsie n° 1. — Choléra foudroyant. Femme de 60 ans, cuisinière,

[1] *Archives de Virchow*, janvier 1885.
[2] Sul cholera. (*Gaz. degli Ospitali*, novembre 1884.)
[3] *Société médicale de Munich*, 13 janvier 1885.
[4] *Brit. med. Journ.*, 14 février 1885.

atteinte le 10 novembre et morte dans la nuit à 3 heures du matin.

Autopsie le 11 vers 8 heures. État poisseux de la surface péritonéale. Intestin d'un gris rosé. Parois légèrement épaissies, comme œdémateuses. Muqueuse recouverte d'une sorte de crème adhérente, blanche ou légèrement rosée. Le jejunum ne contient que ce mucus crémeux, tandis que l'iléon renferme un liquide incolore chargé de flocons blanchâtres et riziformes. Psorentérie. Congestion légère de la muqueuse. Foie congestionné, d'une teinte légèrement bilieuse. Vésicule biliaire pleine. Congestion des reins. Cette femme présente un certain embonpoint. Les traits sont peu altérés ; elle semble dormir.

Le bacille-virgule existe presque à l'état de pureté dans le liquide crémeux de l'intestin grêle.

Nous en avons fait immédiatement des cultures au laboratoire de M. le professeur Cornil, avec M. Babès.

Autopsie n° 2. — Femme de 35 ans, couturière. Diarrhée le 9 novembre. Choléra confirmé le 11. Mort le 12, à 7 heures du matin.

Autopsie à 9 heures. État poisseux du péritoine. Le contenu du duodénum offre une légère coloration biliaire. Le jejunum ne présente pas une aussi grande quantité de mucus crémeux que dans le premier cas, et l'iléon contient un liquide riziforme sanguinolent. La muqueuse est parsemée d'arborisations et de petites ecchymoses. Tuméfaction et congestion des follicules clos, isolés et agminés. Le cœcum, le côlon et le rectum présentent en certains points des plaques congestives et des taches ecchymotiques. Le foie présente une teinte bilieuse. La vésicule est légèrement distendue. Congestion du rein, du poumon.

L'iléon contient une grande quantité de bacilles-virgule, mais aussi beaucoup d'autres bactéries.

Autopsie n° 3. — Homme de 70 ans. Balayeur public. Atteint du choléra le 13. Mort le 14, à 6 heures du matin.

Autopsie vers 9 heures. Même état du péritoine. Le duodénum renferme un mucus crémeux adhérent, très légèrement teinté de bile autour de l'ampoule de Vater. Le jejunum contient ce même mucus crémeux. On observe le liquide riziforme caractéristique dans l'iléon, dont la muqueuse est parsemée de plaques congestives et d'ecchymoses très abondantes aux approches du cœcum. Psorentérie très marquée. Congestion et petites ecchymoses dans le cœcum et le côlon ascendant. Foie de teinte bilieuse. Vésicule pleine. Congestion légère des reins et de la rate, où l'on observe de petits points ecchymotiques. L'iléon contient de nombreux bacilles-virgule et beaucoup d'autres bactéries.

Autopsie n° 4.—Homme de 55 ans, atteint du choléra le 13 novembre. Mort le 16, à 7 heures du matin.

Autopsie vers 10 heures. Nous n'avons eu de ce cas qu'un fragment de l'iléon que nous devons à l'obligeance de notre collègue Crespin. L'iléon présentait de la psorentérie et une teinte hortensia correspondant à un piqueté hémorragique très serré.

Le liquide intestinal contenait des bacilles-virgule.

Autopsie n° 5.— Homme de 53 ans, atteint du choléra le 15 novembre. Mort le 16 à 6 heures du soir.

Autopsie le 17 à 9 heures 30 du matin. L'estomac contient une quantité de petits cylindres réguliers qui semblent être du vermicelle à demi-digéré. Le jejunum présente un liquide laiteux chargé de flocons riziformes. Après l'action d'un filet d'eau, on observe la persistance d'une couche de consistance plus épaisse qui adhère à la muqueuse. L'iléon, à sa partie inférieure, est à peu près vide et contient un liquide visqueux de coloration rougeâtre. La muqueuse du jejunum, et surtout celle de l'iléon présentent de la psorentérie et un état congestif. On y remarque d'assez nombreuses taches ecchymotiques. Le jejunum ne contient que peu de bacilles-virgule, tandis qu'on les trouve en abondance vers la fin de l'iléon. Psorentérie de la muqueuse œsophagienne. Congestion du foie, du rein et du poumon.

Autopsie n° 6. — Homme de 33 ans. Début le 21. Mort le 22 à 7 heures du matin.

Autopsie vers 9 heures. La partie supérieure de l'intestin grêle renferme un liquide visqueux, blanchâtre, qui devient plus clair et plus abondant vers la partie inférieure de l'iléon. Congestion légère de la muqueuse. Psorentérie. Congestion du foie, du rein. Le mucus intestinal contient dans le jejunum une culture à peu près pure de bacilles-virgule entremêlés de cellules épithéliales.

Autopsie n° 7. — Vieillard de 65 ans, tombé malade le 22 novembre dans la soirée. Mort le 23 à 4 heures du matin.

Autopsie à 10 heures. Nous devons cette autopsie à l'obligeance de nos excellents collègues et amis, les D[rs] Sapelier et Legendre. Coloration rosée et état poisseux de la surface du péritoine. Dilatation des vaisseaux sous-péritonéaux de l'intestin. L'estomac présente une muqueuse d'un gris cendré et contient des débris alimentaires nageant dans un liquide séreux. Le duodénum renferme un liquide visqueux, rosé, qu'on retrouve dans la partie supérieure du jejunum. Le liquide de l'iléon présente une coloration sanguinolente et des grumeaux riziformes. On remarque entre les valvules conniventes dans le duodénum et le jejunum des arborisations vasculaires et des taches ecchymotiques. Vers l'iléon, la rougeur augmente et la muqueuse offre, surtout dans sa partie inférieure, une teinte rouge foncé et ecchymotique, presque uniforme, où l'on remarque un piqueté violacé très serré. Les follicules clos, isolés ou agminés sont très tuméfiés; ils sont d'un blanc

rosé et entourés d'un réseau vasculaire rouge et d'une collerette saillante et très congestionnée. Le cœcum présente un léger piqueté hémorragique et de la psorentérie. Congestion du foie, du rein et des parties déclives du poumon. Hypertrophie cardiaque et symphyse du péricarde. L'œsophage est le siège d'une psorentérie remarquable assez confluente en certains points. La muqueuse est légèrement injectée. La muqueuse laryngée présente des arborisations vasculaires, un certain degré d'épaississement œdémateux et de la saillie des follicules clos. Aspect congestif de la trachée et des grosses bronches. Le jejunum contient à sa partie supérieure des bacilles-virgules en quantité considérable à l'état de culture presque pure. Les cellules cylindriques y sont très nombreuses et à peine déformées, tandis qu'on n'en rencontre plus que des débris dans l'iléon, où les bacilles-virgule sont moins nombreux et mêlés à une quantité d'autres microbes.

Si nous résumons l'anatomie pathologique de ces 7 cas de choléra, nous ferons remarquer tout d'abord, comme l'ont dit MM. Kelsch et Gaillard [1], que les lésions de l'intestin dans le choléra sont souvent sans rapport pour leur intensité avec la durée de la maladie. Les cas 1, 3, 6, 7, se rapportent tous à des cas de mort rapide (12 à 18 heures pour les trois premiers, 10 heures environ pour le quatrième).

L'intestin n'offrait, dans les cas 1 et 6, que des lésions peu marquées, tandis que, dans la troisième autopsie, nous avons observé une congestion intense de la muqueuse de l'intestin grêle. Les lésions étaient encore plus marquées dans le cas n° 7 [2]. Nous noterons toutefois qu'il est aisé de reconnaître, à l'autopsie, un cas foudroyant ou très rapide, en examinant sous l'action d'un filet d'eau, la muqueuse de l'intestin grêle : on y trouve toujours une couche de mucus crémeux plus ou moins teintée de rouge, et très adhérente aux parties sous-jacentes. Plus tard, cette couche crémeuse est entraînée sous l'action du flux diarrhéique.

Si l'on examine les coupes de fragments de l'intestin re-

[1] *Arch. de Phys.*, 15 mai 1885.

[2] Nous venons d'examiner, le 10 juillet, un fragment de l'iléon provenant d'un cholérique mort en sept heures et autopsié au bout d'une heure et demie. Cette pièce nous a été rapportée d'Espagne par notre ami le Dr Charrin, au retour de sa mission scientifique avec M. le professeur Brouardel. Nous avons trouvé la muqueuse presque entièrement détruite, en partie nécrosée. L'entéromycose est des plus accentuées.

cueillis peu de temps après la mort, durcis par l'alcool absolu et montés de préférence dans la celloïdine, on remarque que les lésions les plus profondes s'observent au niveau de l'iléon et surtout vers sa partie inférieure.

A un faible grossissement on voit que tout le revêtement épithélial cylindrique de l'intestin et même une certaine épaisseur de la couche sous-jacente ont disparu, subissant une sorte de transformation muqueuse. Ces éléments se retrouvent, en partie détruits, tuméfiés et granuleux dans l'épaisseur de cette couche crémeuse que l'on observe toujours dans les cas foudroyants et qui, histologiquement, n'est constituée que par les débris de sa couche superficielle. L'orifice des glandes en tube est privé de son épithélium jusqu'à une certaine profondeur. Les culs-de-sac sont à peu près normaux ; leurs cellules cylindriques ne sont généralement pas altérées. Parfois elles sont en quelque sorte dissociées, semblent en voie de desquamation et n'adhèrent plus à la paroi du tube glandulaire. — La muqueuse est infiltrée partout de petites cellules rondes, qui témoignent de l'existence d'un processus irritatif. — Les follicules lymphatiques sont augmentés de volume et présentent une accumulation considérable de noyaux. La muqueuse qui les recouvre est particulièrement altérée et souvent détruite jusqu'au niveau des culs-de-sac glandulaires. M. Kelsch a insisté sur les altérations des vaisseaux de l'intestin et les thrombus qu'on y observe. — Les tuniques vasculaires présentent souvent une dégénérescence vitreuse, et le contenu des vaisseaux se compose d'un coagulum formé de globules rouges et de leucocytes conglomérés en petites masses granulo-vitreuses libres ou adhérentes à la paroi. Les altérations des tuniques vasculaires expliquent les ruptures qui se produisent sous l'influence de la distension congestive de ces vaisseaux dégénérés, et les ecchymoses de la muqueuse, déjà évidentes à un examen macroscopique minutieux. Ces altérations se voient surtout sur les coupes colorées au carmin ; — elles sont moins profondes à mesure que l'on remonte vers le duodénum où, le plus souvent, on n'observe qu'un certain degré de desquamation épithéliale et d'infiltration nucléaire de la muqueuse.

Si l'on examine ces coupes à nn grossissement de 1,000 à 1,500 diamètres, avec un objectif à immersion homogène et l'éclairage Abbé, on remarque de nouveaux détails [1]:

L'examen de la couche superficielle qui a subi la dégénérescence muqueuse, la montre formée des débris cellulaires indiqués plus haut et plongés au milieu d'une substance finement granuleuse. — Cette couche fourmille de bacilles-virgule et des autres bactéries que l'on rencontre commnnément dans l'intestin, à savoir : des micrococques en amas ou en chaînettes de dimensions variables, et plusieurs espèces de bâtonnets. — La première méthode de coloration indiquée dans notre note permet avec un certain tour de main de n'obtenir guère que la coloration des seuls bacilles-virgule. — La méthode de Gram, après la coloration d'Erlicb, permet d'examiner comparativement le nombre et le siège de toutes les bactéries communes, qui restent alors seules colorées. Dans tous les cas que nous avons examinés, nous avons trouvé en grand nombre les bacilles-virgule et les autres bactéries de l'intestin, celles-ci toutefois moins confluentes, soit dans l'épaisseur des villosités, soit le long des glandes en tube, soit dans l'épaisseur même de la muqueuse. Souvent ces bactéries pénètrent dans la sous-muqueuse et s'observent jusque dans les couches superficielles des follicules lymphatiques. Cette entéromycose est constante et facile à constater par les procédés que nous avons indiqués. Là où l'épithélium est conservé, on observe les bactéries en couche assez uniforme à la surface du revêtement cylindrique de l'intestin, on les voit pénétrer dans l'orifice des glandes en tube et même, dans l'autopsie n° 2, nous les avons observées s'insinuant

[1] Nous avons coloré nos coupes de préférence à chaud, à 45°, pendant une demi-beure, avec une solution concentrée de violet 6 B. Nous les portons, de la, dans une solution de sublimé à 1 0/0, où elles séjournent une minnte, puis nous décolorous par l'alcool absolu et l'essence de girofles. Nos pièces sont montées daus une solution de baume de Canada sec dans le xylol, où jamais lea bactéries ne se décolorent. Nons avons aussi employé, après la même méthode de coloration, un procédé particnlier qui consiste à plonger les coupes une minute dans la solution de sublimé, ensuite dans la solntion iodo-iodurée, puis dans l'alcool absolu, et à décolorer par l'essence de girofles. La méthode d'Erlich, suivie de l'emploi dn procédé classique de Gram, ne nous a jamais donné de bons résultats.

entre les cellules épithéliales déjà disjointes et prêtes à se desquamer. Nous n'avons pas rencontré de bactéries dans les vaisseaux sous-séreux.

Le contenu de l'intestin pris à l'autopsie présente toujours dans sa moitié supérieure une grande quantité de bacilles-virgule [1] et de cellules cylindriques à peine altérées, et souvent agglomérées. Le mucus crémeux que nous avons décrit dans le duodénum et le jejunum est toujours ainsi composé dans les cas foudroyants. Nous ferons remarquer que l'iléon contient toujours des bacilles-virgule, dès que ceux-ci existent dans la partie supérieure de l'intestin grêle; mais, dans les cas foudroyants, ces bacilles existent relativement en petit nombre dans l'iléon, au milieu de la quantité prodigieuse de bactéries qui y fourmillent. Dans les cas prolongés au delà de 24 heures, on trouve au contraire plus de bacilles-virgule

[1] Voici notre technique pour la recherche du bacille-virgule dans les liquides : Le liquide à examiner est étalé en couche mince sur des lamelles et séché à *la température ordinaire*. On fait séjourner une lamelle une minute environ dans un verre de montre contenant une solution aqueuse concentrée de violet 6 B ou de fuchsine. L'excès de matière colorante est enlevé par lavage dans l'eau distillée. La lamelle est séchée en quelques instants par un courant d'air, puis montée dans le baume en solution dans le xylol. L'action de l'alcool décolore en quelques secondes le bacille-virgule à moins qu'on ait employé, comme pour les coupes, le sublimé à 1-0/0. La méthode d'Erlich, suivie de l'action de la solution iodo-iodurée, colore les bactéries ordinaires, mais laisse parfaitement invisibles les bacilles du choléra. Nous nous sommes basés sur ce fait pour employer, dans l'examen du liquide intestinal, le procédé suivant de double coloration : coloration pendant dix minutes à 40° par la solution d'Erlich faite avec le violet 6 B; séjour de la lamelle pendant huit minutes dans la solution iodo-iodurée de Gram. Lavage à l'alcool absolu. Décoloration par l'essence de girofle. Nouveau lavage à l'alcool absolu et séjour de la lamelle ainsi traitée pendant quelques secondes dans une solution aqueuse saturée de fuchsine. Lavage à l'eau distillée. Dessiccation par un courant d'air et montage dans le baume. Ces préparations sont très démonstratives, surtout s'il s'agit d'un liquide où les bacilles-virgule sont rares au milieu d'autres bactéries. Presque toutes les bactéries communes sont colorées en violet intense; le bacille-virgule et deux ou trois autres espèces que l'on rencontre notamment dans le cæcum du cobaye, ainsi que le fond de la préparation, sont colorés en rouge. Le bleu de méthyle est un réactif fort infidèle.

On voit par ce qui précède qu'il existe de grandes analogies, au point de vue de l'action sur eux des réactifs colorants, entre le bacille du choléra et celui de la fièvre typhoïde, que nous avons coloré sur les coupes et cultivé depuis plusieurs mois.

dans l'iléon que dans le jejunum. Et on les y reconnaît aisément, parce que les bactéries communes, évacuées par suite du flux diarrhéique, n'existent plus qu'en petit nombre, et laissent mieux voir le microbe du choléra. Le contenu de l'iléon ne contient jamais que des cellules épithéliales très altérées; souvent on n'y rencontre plus que des noyaux vésiculeux entourés d'une masse granuleuse, vestige du protoplasma détruit.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur ce fait assez mis en lumière par les examens histologiques de MM. Strauss, Roux, Nocard et Thuillier, et plus tard de MM. Kelsch et Vaillard, que la desquamation épithéliale de l'intestin existe bien pendant la vie, et qu'elle est même un des phénomènes essentiels dn choléra.

Koch d'abord, Rietsch et Nicati, Petrone, Grassi, Van Ermengem, Klehs et Ceci, Pfeiffer ont constaté dans diverses localités, sur plusieurs centaines de cas de choléra grave ou de diarrhée cholérique, l'existence dn bacille-virgule. — On l'a retrouvé aussi dans les vomissements. — Ces constatations ont été faites également par M. le professeur Cornil et ses élèves pendant la dernière épidémie de Paris.

Si l'on se reporte à l'exposé que nous avons donné plus haut de nos méthodes de coloration, on comprendra sans peine que bien des histologistes aient affirmé la rareté ou la non-existence du bacille-virgule aussi bien dans le liquide intestinal des cholériques que dans les coupes de l'intestin. Ces faits infirmatifs n'ont aucune valeur, car ils sont dus à l'emploi de méthodes imparfaites.

Pour les autres viscères, nous ne nous étendrons que sur les lésions dn foie et dn rein.

Les lésions du foie ont été décrites pour la première fois dans le mémoire de MM. Strauss, Roux, Nocard et Thuillier sur le choléra d'Égypte. Le foie macroscopiquement offre souvent des taches grisâtres, jaune sale. On n'y distingue plus guère les limites des lobules. Sur certaines préparations, MM. Hanot et Gilbert [1] ont tronvé des zones de cellules dont

[1] *Archives de Physiologie*, avril 1885.

le protoplasma résiste à l'action des matières colorantes. Le noyau est tuméfié et se colore normalement. Ils ont décrit cet état sous le nom de tuméfaction transparente des cellules hépatiques. Nous avons observé quelques points présentant cet aspect sur nos préparations colorées au violet 6 B. Les noyaux paraissent alors presque incolores. Mais il existe d'autres lésions sur lesquelles personne, à notre connaissance, n'a encore insisté:

Nous avons observé dans un certain nombre de vaisseaux l'existence d'une zone granuleuse amorphe, soit entre la paroi et les globules, soit au milieu de ceux-ci. Cette zone amorphe occupe souvent tout le calibre d'un vaisseau artériel ou veineux; on y voit des débris de globules rouges, un certain nombre de globules blancs souvent groupés en petits amas et parfois de petites plaques de 3 ou 4 cellules polygonales, allongées, à noyaux bien distincts, et qui nous paraissent être des cellules endothéliales desquamées. La paroi du vaisseau présente en certains points une sorte d'aspect vitreux. Ces parties granuleuses, contenant des débris de globules et des cellules endothéliales, nous semblent être de véritables coagulations intravasculaires et nous paraissent dériver du même processus que les thrombus et les lésions vasculaires bien décrites par MM. Kelsch et Vaillard dans l'intestin.

Le rein présente toujours, quand la période algide a eu une durée de plusieurs heures, et que l'on a observé de l'albuminurie, des lésions assez marquées: MM. Cornil, Charcot, Strauss, Kelsch ont bien étudié les lésions du rein cholérique. Ces lésions consistent dans une distension énorme de tous les capillaires par des hématies, dans la tuméfaction trouble et la désagrégation des cellules des tubes contournés, la desquamation de l'épithélium des tubes droits et la formation de cylindres hyalins. Nous ne nous sommes pas attaché particulièrement à cette étude, mais nous ferons remarquer que la topographie des points altérés s'étudie bien à un faible grossissement sur nos préparations au violet 6 B, parce que tous les tubes malades tranchent nettement par leur aspect décoloré sur les parties saines.

Nous croyons toutefois que la néphrite cholérique n'est

que passagère et guérit en peu de temps, car les lésions sont moins accentuées si la mort n'arrive qu'an bont de 10 à 12 jours.

Au point de vue clinique, tont le monde sait que l'albuminurie des cholériques se montre dans la période algide pour diminuer rapidement dès que la sécrétion nrinaire se rétablit, et disparaître le plus souvent avant la fin dn premier septenaire. Anssi certains dessins de reins cholériques, présentant des lésions très accusées du stroma, nous semblent-ils se rapporter à une néphrite interstitielle préexistante chez un individu mort accidentellement du choléra.

Pour ce qui est des vaisseaux du rein, nous y avons observé les mêmes altérations que dans le foie.

La rate ne présente guère qu'un état congestif des couches corticales.

La psorenterie de l'œsophage n'est due qu'à un épaississement localisé du revêtement épithélial.

Nous avons recherché tout particulièrement les microbes dans les viscères des cholériques.

Le 10 novembre, à une autopsie pratiquée à l'Hôtel-Dieu par M. le professeur Cornil, M. Babès a inocnlé dans un tube de gélatine un petit fragment du foie et du rein d'un cholérique. Nous avons vu se développer dans ce tube de nombreux bacilles-virgule, quelques micrococques et quelques bâtonnets.

Le 22 novembre, nous avons inoculé sur 5 tubes le foie et le rein d'un autre cholérique [1].

Le 23 novembre, nous avons inoculé le foie et le rein de notre autopsie n° 7, provenant d'un cas rapidement mortel. Nous avons obtenu dans ces deux derniers cas des résultats positifs; c'est-à-dire une culture impure de bacilles-virgules.

[1] Des fragments volumineux dn foie et dn rein ont été déposés dans une solution de sublimé à 1/1000e, puis, une demi-heure après, de retour au laboratoire, nous avons pratiqué eur cee fragments une coupe médiane avec un scalpel rongi à blanc; nons avons enlevé, an milieu de la surface de section, avec une aiguille de platine tranchante et légèrement recourbée, un petit fragment de ces viscères et du liquide parenchymateux, qui furent aussitôt ensemencés par piqûre dans des tubee de gélatine. Cette opération fut répétée plusieurs fois.

Nous étant mis, aussi sûrement que possible, à l'abri des causes d'erreur, nous devions retrouver sur nos coupes du foie et du rein les mêmes microbes que ceux qui s'étaient développés dans nos tubes de gélatine.

Après bien des essais infructueux, nous sommes arrivé à découvrir, dans les six cas que nous avons examinés, des microbes dans le foie et le rein: le procédé de coloration le meilleur nous a semblé le violet 6 B en solution aqueuse et la décoloration par l'alcool et l'essence de girofles, après l'action du sublimé. Nous n'avons obtenu, comme pour l'intestin, que des résultats médiocres de la méthode de Gram.

Ces bactéries sont : 1° des micrococques, soit isolés, soit en chaînettes; 2° des organismes ovalaires d'un diamètre un peu plus considérable, souvent accolés deux à deux; 3° des bacilles de deux espèces, les uns assez volumineux, les autres plus courts et beaucoup plus grêles; 4° des bacilles-virgule typiques, minces comme on les observe dans les coupes de l'intestin, mais offrant souvent la forme incurvée ou bien en S et même celle d'une courte spirale.

Nous avons rencontré ces organismes soit libres au milieu des globules rouges, soit dans l'intérieur ou à la surface des globules blancs qui en contiennent souvent plusieurs à la fois. Nous les avons observés parfois de loin en loin dans les vaisseaux capillaires, mais surtout dans les vaisseaux d'un certain calibre et de préférence au milieu de ces espèces de thrombus que nous avons signalés plus haut. Fait remarquable, ces microbes sont très nombreux dans les cas 3, 6 et 7, où la mort a été très rapide. Nous étions en droit de nous demander, devant cet envahissement des viscères par les bactéries, si les accidents graves et si rapidement mortels du choléra n'étaient pas dus à une septicémie complexe d'origine intestinale, suivant de quelques heures seulement l'invasion de la maladie et la desquamation de l'épithélium intestinal. Il est logique qu'une entéromycose aussi accentuée que celle du choléra soit compliquée de la pénétration dans le torrent circulatoire d'une certaine quantité des microbes qui ont envahi la muqueuse.

Les abcès du foie dans la dysenterie, les abcès observés au

cours de la fièvre typhoïde, où les lésions intestinales sont bien moins étendues, témoignent de la pénétration possible des bactéries dans le sang au travers des tuniques de l'intestin, quand la muqueuse est dépouillée de son revêtement épithélial.

M. Desnos, dans son intéressante monographie sur le choléra[1], signale dans la convalescence du choléra l'apparition d'abcès profonds, tels qu'un phlegmon du cou, un abcès profond de la fesse. Les parotidites se rencontrent également, mais peuvent être attribuées à la pénétration de microbes pathogènes dans le canal de Sténon.

Tous ces faits peuvent certainement avoir, avec les lésions de l'intestin dans le choléra, les mêmes rapports que les abcès du foie avec les altérations intestinales de la dysenterie.

Le siège fréquent des bactéries au milieu des thrombus nous permet d'émettre l'hypothèse que la présence de ces bactéries n'est peut-être pas étrangère à la pathogénie des coagulations. Leur absence dans le sang du cœur, où d'ailleurs nous ne les avons pas suffisamment recherchées, leur abscence dans les vaisseaux sous-séreux de l'intestin n'ont rien qui puisse nous étonner, car il arrive dans certaines septicémies que l'on ne rencontre pas de microbes là où la circulation est active, tandis qu'ils existent en certain nombre dans les parenchymes glandulaires, c'est-à-dire là où le cours du sang se ralentit et se divise à l'infini dans une série de capillaires tortueux[2].

Ainsi, dans une autopsie de septicémie compliquant un

[1] *Nouveau dict. de méd. et de chir. prat.*, t. VII, p. 421.

[2] Nous devons à l'obligeance de M. Strauss des fragments de viscères provenant soit de l'Égypte, soit de Toulon. Nous avons trouvé deux fois sur quatre examens, dans le foie et le rein, des bactéries arrondies ou de courts bâtonnets. Nous n'y avons pas rencontré de bacilles-virgule. Mais ces pièces, conservées depuis plusieurs mois, n'étaient pas favorables à la recherche des bactéries, et nous nous sommes assuré comparativement que nous ne pouvions plus les colorer, au bout d'un certain temps, sur celles de nos pièces qui antérieurement en contenaient le plus. Dans le foie et le rein que vient de nous rapporter d'Espagne notre ami le Dr Charrin, les coagulations vasculaires sont très accentuées. A un premier examen trop rapide, nous n'avons pas découvert de microbes. Mais nous nous réservons d'ici peu d'examiner à nouveau un grand nombre de coupes.

phlegmon diffus de l'avant-bras, pratiquée cette année dans le service de notre cher maître M. le Dr Lancereaux, nous n'avons pas obtenu de culture positive, en ensemençant dans la gélatine le sang de la veine jugulaire, pris aussitôt après la mort, tandis que l'examen des coupes du foie et du rein nous a montré des microcoques dans le calibre de certains vaisseaux.

Nous confirmerons plus loin ces recherches par nos résultats expérimentaux.

CHAPITRE II.

CULTURE DU BACILLE-VIRGULE SUR LES MILIEUX SOLIDES ET LIQUIDES. — SES CARACTÈRES DISTINCTIFS. — SA VITALITÉ ET SA MORPHOLOGIE.

Dès notre première autopsie, nous avons fait, avec M. Babès, des cultures méthodiques et nous avons isolé les différentes bactéries du contenu intestinal. Peu de jours après, nous connaissions la forme caractéristique des colonies du bacille-virgule sur les plaques et dans les tubes de gélatine.

L'analyse par la méthode des plaques du contenu de l'intestin des cholériques démontre qu'à part le bacille-virgule, toutes les autres bactéries qu'on y rencontre sont des bactéries vulgaires.

Nous avons continué ces cultures jusqu'à ce jour, et nous avons pu nous assurer que les colonies du bacille de Koch présentent un aspect tout à fait spécial et pathognomonique.

Le contenu crémeux de l'intestin d'un cholérique mort en algidité donne toujours naissance sur la gélatine[1] au déve-

[1] Nous avons employé la gélatine-peptone, préparée suivant la méthode de Koch. La culture du bacille-virgule s'y fait avec une grande rapidité, et les dessins d'Ermengem prouvent qu'il a fait ses cultures sur une gélatine assez *peu nutritive*. Le procédé qu'ont employé MM. Rietsch et Nicati pour fabriquer leur gélatine-peptone est très médiocre et ne donne qu'un milieu de culture d'une sensibilité minime. Rietsch et Nicati n'ont d'ailleurs pas indiqué l'âge des cultures qu'ils ont figurées, et nous avons lu, non sans étonnement, dans le détail de leurs expériences (*Rev. méd.*, 10 juin 1885), qu'ils n'ont inoculé à leurs animaux que le liquide intestinal impur et chargé de tant d'espèces de bactéries des cadavres de cholériques.

loppement d'une quantité énorme de virgules. Au bout de quelques jours, les autres bactéries prennent le dessus, et les bacilles-virgule semblent disparaître; on ne les retrouve plus que très rares dans la pellicule superficielle qui recouvre la gélatine liquéfiée, et il faut employer la méthode des plaques pour rendre leur présence évidente.

Klebs et Ceci ont fait la remarque que, en conservant en chambre humide des selles de cholériques, le bacille-virgule y foisonne au bout de deux ou trois jours pour être remplacé peu après par les bactéries de la putréfaction.

Nous donnerons plus loin l'explication de ce fait, qu'ils ont attribué à tort à une influence destructive des bactéries de la putréfaction sur le bacille-virgule, et qui tient uniquement à certaines particularités dans la morphologie de ce dernier.

Caractères distinctifs des cultures pures du bacille-virgule.

Pour obtenir sur les plaques des colonies bien distinctes et bien isolées les unes des autres, nous avons l'habitude de diluer la parcelle du liquide à examiner en la mélangeant d'abord à un tube de gélatine liquéfiée à la température de 30° à 35°, d'ensemencer un nouveau tube avec ce dernier, de l'agiter à son tour et d'ensemencer souvent un troisième tube avec le second. L'un de ces deux derniers tubes est versé sur la plaque de verre, où, après solidification de gélatine, les colonies se développent aisement à une température de 20° à 25°.

Dans ces conditions, on observe au bout de 24 heures l'apparition de petits points opaques; en regardant la plaque par transparence à un grossissement de 5 à 10 diamètres, on remarque que ceux de ces points qui sont voisins de la surface de la gélatine sont déjà plus étendus que les colonies situées dans la profondeur. L'influence de l'oxygène se manifeste là sur ces colonies toutes jeunes du bacille-virgule, qui est essentiellement aérobie.

Au bout de 30 heures, on observe que les colonies superficielles se composent d'un point central plus compact et d'une zone périphérique un peu plus claire limitée par un bord festonné assez opaque. Cette colonie s'étend et s'entoure peu à

peu d'une zone claire liquéfiée, finement granuleuse, de sorte qu'au bout de 36 à 40 heures environ les colonies ont l'aspect d'une tache arrondie d'un blanc jaunâtre comprenant un point central opaque et une petite zone claire en forme d'anneau, entourée d'un second anneau un peu moins opaque que le centre de la colonie. Toute cette tache occupe une légère dépression en cupule, d'un diamètre trois fois plus étendu.

Quand ces colonies sont trop rapprochées, elles se confondent par suite de l'extension de la zone en voie de liquéfaction, et l'on voit alors deux de ces cupules réunies présentant la forme d'un 8, et au centre de chacune d'elles une colonie opaque avec les trois zones que nous avons décrites.

Si les colonies sont assez rapprochées, toute la plaque se trouve liquéfiée en moins de 48 heures, et l'on observe sur ce liquide qui exhale une odeur particulière, comparée par Van Ermengem à celle de l'urine de souris et qui nous paraît due à la présence des peptones, une pellicule jaunâtre présentant encore çà et là ces petites colonies arrondies à triple zone alternativement opaque et légèrement transparente, telles qu'on les observait 24 heures plus tôt. Nous avons, dans de nombreuses cnltures sur plaques, étudié plus de 20 espèces différentes de bactéries, et nous nous sommes assuré que toutes, par l'aspect de leurs colonies, se différencient nettement du bacille virgule.

Le développement dn bacille-virgule de Koch est très rapide, et les colonies diverses qui ne liquéfient pas la gélatine et s'y développent sous forme de petites élevures arrondies de coloration variée, ne s'y montrent que plus tardivement. Celles qui liquéfient la gélatine n'offrent jamais les caractères si frappants des colonies du bacille de Koch.

Le bacille-virgule découvert dans le choléra nostras par Finkler et Prior est morphologiquement, comme nous le verrons plus loin, tout à fait identique à celui de Koch; et Finkler qui, lors de sa découverte, ne connaissait comme particularités inhérentes à ce dernier que la propriété de liquéfier la gélatine et de se cultiver en forme de clou, était parfaitement en droit d'affirmer *à priori* l'identité de ces deux microbes.

Le seul moyen de les différencier était de les cultiver parallèlement sur un même milieu solide. C'est ainsi que Koch a découvert en peu de jours que le bacille de Finkler se développe deux ou trois fois plus vite que celui qu'il avait décrit.

Les colonies de Finkler ont déjà 2 à 3 millimètres de diamètre alors que les dernières se présentent encore comme de simples points.

Outre cette différence remarquable dans le diamètre des colonies du même âge, celles du bacille de Finkler ne présentent à aucune période de leur développement les différentes zones de celles du bacille de Koch. Elles offrent au contraire un aspect granuleux et une teinte grisâtre assez uniforme.

Si, touchant une de ces colonies avec l'extrémité d'une aiguille de platine stérilisée, on ensemence des tubes de gélatine, à l'effet d'y obtenir une culture pure, on observe les faits suivants :

Dans une gélatine très sensible, au bout de huit à dix heures déjà, à la température de 25°, le tube inoculé avec le bacille de Finkler nous montre le long de la piqûre un véritable clou de teinte grisâtre, uniforme, à extrémité mousse, et à la partie supérieure duquel existent un léger évasement et une sorte de bulle d'air. A ce moment la culture du bacille de Koch ne présente qu'une traînée opaque en forme de clou et une dépression superficielle. Au bout de vingt-quatre heures, la culture du bacille de Koch a pris, à peu de chose près, l'aspect que présentait, seize heures auparavant, l'autre tube ; mais on observe le long de la colonie en forme de clou deux parties bien distinctes : l'une plus claire, périphérique ; l'autre centrale présentant l'aspect d'une petite spirale granuleuse de teinte plus foncée et tirant légèrement sur le brun. Cette spirale est constituée par un amas de bacilles-virgule qui sont tombés au fond de la gélatine liquéfiée. La culture du bacille de Finkler offre encore à ce moment une légère excavation superficielle, mais la colonie présente toujours sa teinte grisâtre, son aspect granuleux presque uniforme.

On n'observe que sur une gélatine trop chargée de sels les cristallisations décrites par Van Ermengem au début de

l'apparition des colonies du bacille-virgule. La fluorescence bleue-verte, qu'il indique dans les couches supérieures de ses cultures du bacille de Finkler, n'est due qu'à la présence éventuelle d'un microbe chromogène que nous avons isolé plusieurs fois, notamment dans un liquide de pleurésie et dans certaines suppurations, et qui est bien connu au laboratoire de Koch sous le nom de « microbe du pus vert ».

L'examen, à toutes les périodes de leur développement, de cultures comparatives des deux bacilles-virgule nous autorise à affirmer que ces deux microbes sont aussi distincts l'un de l'autre dans la gélatine par l'aspect de leurs colonies, qu'ils se montrent semblables sur les préparations colorées, soit fraîches, soit après dessication. Leurs cultures dans les tubes se comportent d'une façon absolument analogue pour la formation du clou et de la bulle superficielle, à part les différences que nous avons signalées dans la rapidité de leur développement et dans l'aspect de la colonne liquéfiée.

Le bacille de Finkler, au bout de deux à trois jours, détermine la liquéfaction complète du tube ensemencé, qui présente alors au fond une certaine épaisseur d'une couche grumeleuse et opaque, tandis qu'on observe à la superficie une pellicule grisâtre.

Le bacille de Koch produit le même résultat, seulement quelques jours plus tard, si on le laisse à une température voisine de 25°. Si on maintient au contraire le tube à une température de 15° ou 16° seulement, ou bien si la gélatine n'est pas très sensible, la liquéfaction s'arrête. On y observe une pellicule superficielle recouvrant la partie liquéfiée dont la limite inférieure est constituée par le dépôt granuleux décrit plus haut. Ce dépôt inférieur remplit également la portion persistante du clou.

Koch a mis en lumière depuis longtemps que le bacille-virgule ne se développe bien qu'au-dessus de 16°; la température la plus favorable à son développement est celle de 37° à 38°. Vers 40°, le développement devient presque nul pour cesser vers 45°. Une température de 50° à 55° le tue en une demi-heure à peine. La température de 46° stérilise presque à

coup sûr en sept à huit jours au plus un tube récemment ensemencé.

A la température de 37°, on ne peut cultiver le bacille-virgule que sur l'agar-agar, sur le sérum ou dans le bouillon. Le meilleur milieu liquide est un ballon de gélatine à 10 0/0, qu'on liquéfie simplement, après l'avoir ensemencé, en le portant dans l'étuve à 37°. A cette température, les milieux liquides, bouillons alcalins, sérum stérilisé, se troublent en quelques heures. Sur l'agar-agar, il se développe en vingt-quatre heures une couche blanchâtre assez épaisse constituée uniquement par des bacilles-virgule et de courtes spirilles.

Dans le sérum coagulé, préparé suivant la méthode de Koch, le bacille-virgule se développe rapidement et se creuse une cupule qui se comble en partie par un liquide épais et gluant. Le développement s'y fait surtout en surface. Le bacille-virgule se développe également sur la pomme de terre, sous forme d'une couche d'un jaune brun ; sur certains fruits neutres, ou présentant une très faible acidité ; sur le pain et les linges humides. On obtient aussi des cultures très rapides en ensemençant avec des bacilles-virgule la surface muqueuse d'un intestin d'animal fraîchement recueilli, que l'on conserve en chambre humide à la température de 37°.

Cette méthode n'a pas la rigueur des cultures sur milieux stérilisés et n'est basée que sur la grande rapidité du développement du bacille de Koch.

Le procédé de MM. Rietsch et Nicati, qui exposaient en chambre humide des fragments d'intestin recueillis dans les autopsies pour y rendre plus évidentes les virgules, est donc bien sujet à critique.

Le seul procédé de recherche vraiment scientifique est celui des cultures sur plaques de Koch. On peut ensemencer parallèlement un tube de gélatine où se développent les divers microbes du liquide à examiner et qui pourra devenir le point de départ d'une nouvelle analyse par les plaques.

Mouvements et Morphologie du bacille-virgule.

Les mouvements et la morphologie du bacille-virgule s'étudient aisément en déposant sur une lame de verre une par-

celle de culture que l'on recouvre d'une lamelle après addition d'une goutte d'une solution aqueuse très diluée de violet 6 B.

Ces mouvements sont alors faciles à observer à l'aide d'un objectif à immersion homogène. Nous avons pu conserver pendant plus de trois semaines, en les lutant simplement au baume de Canada, des préparations démonstratives contenant des bacilles-virgule colorés et très mobiles.

Si l'on examine ainsi une culture âgée de deux à trois jours du bacille-virgule sur la gélatine, on y remarque les virgules de Koch, des formes en S, des spirilles de longueur variable, et aussi ces petits éléments incurvés décrits par Babès et qui sont des bacilles jeunes. Tous sont très mobiles et présentent des mouvements en spirale d'une grande rapidité. Rien ne nous autorise à émettre l'hypothèse de cils terminaux (Babès et Van Ermengem). Ces cils n'ont aucune raison d'être, et nous nous demandons comment ils pourraient exister aux extrémités d'une bactérie qui se développe si rapidement par accroissement longitudinal. Le cil terminal devrait se former après la séparation des deux articles incurvés et ne peut préexister au phénomène de la segmentation.

Les mouvements en spirale sont surtout bien manifestes sur les cultures dans le bouillon, âgées de moins de quarante-huit heures.

La morphologie du bacille-virgule est fort intéressante. Nous l'avons étudiée récemment par l'examen d'une série de cultures ensemencées depuis un temps qui variait de quatre mois à quelques heures.

Les meilleures préparations sont obtenues par le procédé que nous venons d'indiquer plus haut, avec cette particularité qu'il ne faut ajouter la goutte de solution colorante qu'au moment où le liquide déposé sur la lame de verre commence à se ternir par suite de la dessiccation. Certains microbes sont alors immobiles dans la préparation, tandis que la plupart présentent leurs mouvements caractéristiques.

Nous avons étudié le développement du bacille-virgule sur les colonies obtenues par la méthode des plaques, dans les premières heures de leur apparition : on ne remarque à cette période que des virgules types et de petits éléments incurvés

souvent adhérents par un point rétréci à l'extrémité d'une virgule. Si l'on observe pendant quelques heures une de ces préparations dans une chambre humide à la température de 20° environ, on remarque bientôt que beaucoup de virgules s'allongent et se contournent légèrement en S. Ces filaments en S présentent déjà la trace d'un enroulement spiral. Il se produit alors, vers la partie moyenne, un étranglement qui s'accentue peu à peu. Les deux virgules ainsi formées ne semblent plus unies que par un point presque imperceptible de protoplasma. On les voit s'agiter quelque temps encore, l'une entraînant l'autre, et, sous l'influence de ces mouvements désordonnés, contrariés par le choc des éléments environnants, se séparer enfin pour jouir chacune d'une individualité distincte. Leur dimension commune est de 2 1/2 μ à 3 μ de longueur sur 1/2 μ à 1/3 μ d'épaisseur. Les extrémités sont arrondies. Ces mêmes phénomènes s'observent dans les jeunes colonies en forme de clou, cultivées dans des tubes. Quand, au bout de quelques jours, le développement des virgules se ralentit, on les voit alors s'accroître en longueur et former des filaments en pas de vis. Ces derniers se segmentent et mettent en liberté les virgules qui les composent, si on les porte dans un nouveau milieu nutritif.

Au bout de soixante-douze heures environ sur les plaques de gélatine, au bout de quelques jours dans les tubes, de quelques heures seulement dans le bouillon, s'il est additionné de bile, on voit apparaître des formes nouvelles : Sur les plaques, au bout de trois jours, la pellicule jaunâtre qu'on observe sur la surface liquéfiée présente une grande quantité de virgules et de spirilles très mobiles. Mais certains de ces éléments sont gonflés, augmentés d'épaisseur et présentent des points clairs, des points plus colorés, puis, à leur extrémité et plus tard sur leur trajet, se montrent chargés de petites sphères parfaitement rondes et plus colorées que le reste du bacille. Ces petites boules deviennent plus nombreuses, se substituent en quelque sorte au bacille qui disparaît au milieu d'elles, et constituent de petits amas irréguliers ou bien deviennent libres pour offrir dans le liquide de la préparation l'aspect d'éléments arrondis peu colorés ou d'élé-

ments ovales et d'aspect triangulaire à angles mousses plus colorés. Si nous examinons alors comparativement la pellicule superficielle, puis le dépôt inférieur d'un tube entièrement liquéfié, nous n'observons guère que dans la pellicule superficielle la persistance d'une proportion notable de virgules types au milieu des éléments hérissés de boules on arrondis que nous venons de décrire. Ces virgules sont presque toutes plus épaisses et comme légèrement tuméfiées.

On remarque parfois à l'une de leurs extrémités une sphère de 3 à 4 μ de diamètre, souvent elle-même hérissée de sphères plus petites. Si nous examinons alors le dépôt qui occupe les parties déclives, nous observons une prédominance très marquée des éléments arrondis, soit en amas, soit libres dans le liquide. Les bacilles qu'on y rencontre sont déformés, décolorés, hérissés de boules plus ou moins volumineuses. On y observe des amas de boules assez volumineuses, qui, sans doute, sont les corps muriformes de Ferran. Les cristaux s'observent surtout le long des parois du tube, et sont souvent visibles à l'œil nu.

Les cultures anciennes sur l'agar-agar offrent un aspect mixte, et l'on y rencontre soit des virgules tuméfiées, soit des éléments arrondis.

Nous avons voulu nous assurer de la nature de ces éléments. Koch, Virchow et divers auteurs insistent sur l'absence de sporulation du bacille-virgule. Van Ermengem et quelques autres font remarquer à juste titre que, si l'eusemencement des cultures contenantces espèces de spores donne le bacille-virgule à l'état de pureté, ces éléments sphériques diffèrent toutefois des spores endogènes des bactéries par ce fait qu'elles ne résistent pas plus que le bacille-virgule aux différents agents capables de le frapper de mort.

Nous nous sommes assuré à plusieurs reprises, par les méthodes suivantes, de la nature de ces éléments :

1° Quatre plaques de gélatine furent faites le même jour avec une parcelle sensiblement égale de quatre cultures âgées : l'une de vingt-quatre heures, sur l'agar-agar ; la seconde, de plusieurs jours, dans le bouillon ; la troisième, de deux mois, et la quatrième, de quatre mois, dans la gélatine.

La première plaque donna un nombre tel de colonies qu'elle fut liquéfiée en moins de trente-six heures. La seconde en offrit plus de cent. La troisième, six. La quatrième resta stérile.

L'examen de la culture de quatre mois ne décelait plus que la présence des éléments arrondis, tandis que celle de deux mois présentait de rares virgules et quelques spirilles allongées. Les virgules et les spirilles prédominaient au contraire dans la seconde pour exister seules dans le tube d'agar-agar.

Cette expérience nous semble démonstrative, et donne la preuve que les descriptions fabuleuses de Ferran ne se rapportent qu'aux phénomènes d'involution du bacille-virgule. Nous avons d'ailleurs remarqué que l'action de la bile fraîche du cobaye, versée dans une culture jeune, détermine le gonflement des virgules et semble, sinon les détruire, tout au moins gêner leur développement, et provoquer l'apparition des formes involutives. D'ailleurs, de l'avis de tous ceux qui cultivent comparativement les bactéries dans les milieux solides et les milieux liquides, une culture dans le bouillon au bout de quelques heures est déjà plus ancienne au point de vue de l'évolution du microbe ensemencé qu'une même culture sur un milieu solide, âgée de plusieurs jours.

2° Nous avons voulu confirmer ces résultats en étudiant sur nos vieilles cultures l'action des matières colorantes. Nous avons vu que le procédé d'Erlich (violet 6 B), suivi de l'action de la solution iodo-iodurée pendant 8', ne colore que la plupart des bactéries communes, à l'exclusion du bacille-virgule de Koch. Ce dernier se colore ensuite très aisément par la fuchsine, et tranche par sa teinte rouge sur les bâtonnets et les micrococoques colorés en violet.

L'examen des cultures contenant les formes arrondies par ce procédé de double coloration nous a fait reconnaître dans quelques tubes des micrococoques qui se sont colorés en violet.

Dans tous les tubes restés purs et n'ayant pas encore été débouchés, nous n'avons pu découvrir aucun élément coloré de la sorte. Toutes les formes involutives du bacille-virgule s'y reconnaissent, légèrement dénaturées par la dessiccation, et toutes sont colorées en ronge.

La morphologie du bacille de Finkler est identique. Ce dernier se comporte en outre, vis-à-vis des réactifs colorants, tout à fait de la même façon que le bacille de Koch; et, s'il n'est pas prématuré de faire cette hypothèse, nous serions bien tenté de croire que le bacille de Finkler, que jamais nous n'avons rencontré en dehors des cultures que nons devons à l'obligeance du professeur Koch, pourrait bien être aussi particulier au choléra nostras que l'est au choléra morbus l'autre bacille-virgule.

Nous n'avons pas discuté, à dessein, les arguments invoqués par de nombreux histologistes contre la spécificité du bacille de Koch, tous ces auteurs s'étant contentés de l'examen de leurs bacilles incurvés par simple coloration. La forme ne signifie rien, et de nos jours l'identité des colonies sur des milieux solides analogues est la seule preuve valable de l'identité de deux bactéries.

La vitalité du bacille-virgule est bien inférieure à celle de tant d'autres, notamment de la bactéridie charbonneuse et du bacille tuberculeux. MM. Rietsch et Nicati[1] ont ensemencé le bacille-virgule dans différents liquides préalablement stérilisés. Ce bacille est resté fertile pendant quelques jours dans l'eau potable et pendant vingt jours dans l'eau du vieux port de Marseille, qui est riche en chlorure de sodium.

Le bacille-virgule est aérobie, et ne se développe bien qu'au contact de l'oxygène.

C'est pourquoi les formes involutives se tronvent de préférence au fond des cultures anciennes, tandis que dans la pellicule superficielle on observe pendant huit à dix semaines et plus la persistance de bacilles encore capables de se reproduire.

Nous avons vu que les formes involutives apparaissent rapidement quand les conditions de développement ne sont pas parfaites (temp. inférieure à 16°, milieu peu nntritif). C'est ainsi que dans certaines cultures on observe une liquéfaction incomplète de la gélatine; il se forme une pellicule superficielle où persistent assez longtemps les bacilles-virgule; cette pelli-

[1] *Revue scientifique*, 9 février 1884.

cule paraît empêcher plus profondément la pénétration de l'oxygène, et la surface de la couche déclive non liquéfiée, ainsi que l'extrémité du clou, se remplissent d'une substance granulense. Cette substance granuleuse est constituée uniquement par les formes involutives qui restent stériles et protègent par leur contact la gélatine sous-jacente. Si alors on ensemence par piqûre les conches inférieures, encore claires et solides tout autour du clou, l'aiguille de platine y entraîne les éléments vivants de la pellicule superficielle et détermine l'apparition d'un nouveau clou dont le développement s'arrête bientôt pour les raisons que nous venons d'indiquer.

Koch, dès ses premières recherches, a remarqué que jamais le bacille-virgule ne résiste à la dessiccation à la température ordinaire plus d'une demi-heure. La sécheresse seule le tue. Dans les milieux humides, le bacille-virgule est tué par la température de 50 à 55°.

Le meillenr microbicide pour le bacille-virgule est le sublimé en solution diluée, qui, à la dose de 1/100,000 dans un bouillon de culture, en empêche tout à fait le développement. Le sulfate de quinine s'oppose au développement du microbe du choléra à la dose de 1/5,000; le sulfate de cuivre, à la dose de 1/2,500; l'acide phénique, à celle de 1/400.

L'acidité légère dn milieu de culture est tout à fait contraire au bacille-virgule. Son développement s'arrête par l'addition d'une goutte ou deux d'une solution à 1 0/0 d'acide chlorhydrique dans un tube de gélatine. Les acides organiques (acide malique, etc., etc.) sont au contraire presque sans action.

La disparition apparente du bacille-virgule dans les selles exposées en chambre humide, et que Klebs et Ceci ont attribuée à une action nocive déterminée par le développement des bactéries de la putréfaction, tient tout simplement, selon nous, à ce que dans ce milieu liquide peu nutritif les formes involutives succèdent en quelques jours aux virgules; et ces anteurs n'ont pas su reconnaître que les cocci peu colorés qu'ils devaient trouver dans leurs préparations n'étaient autres que ceux qu'ils avaient décrits dans les cultures sur l'agaragar âgées d'une ou deux semaines.

CHAPITRE III.

EXPÉRIENCES D'INOCULATION DU BACILLE-VIRGULE AUX ANIMAUX.

Dès que nous avons obtenu à volonté des cultures pures du bacille-virgule de Koch, nous avons essayé de l'inoculer par injection duodénale.

Nous avons fait notre première expérience sur un cobaye vers le 20 novembre 1884, avec M. le professeur Cornil. Elle resta sans résultat.

MM. Cornil et Babès n'avaient pas mieux réussi sur un lapin.

Nous pratiquâmes ensuite l'injection duodénale, en collaboration avec notre ami le Dr Chantemesse, sur 14 cobayes et 6 chiens. 3 autres cobayes subirent la ligature préalable du canal cholédoque :

5 de ces cobayes et un chien succombèrent avec de l'algidité, des crampes, de l'hypothermie. Le chien présenta de la diarrhée et des vomissements. A l'autopsie, l'intestin présentait l'aspect de l'intestin d'un cholérique mort en algidité. Ces résultats restaient toutefois isolés et peu démonstratifs.

Ce n'est qu'après bien des essais infructueux et surtout, nous devons le dire, après la publication de la méthode de Koch (injection dans l'estomac de carbonate de soude, d'une culture de choléra, et injection péritonéale de teinture d'opium) que nous sommes arrivés à des résultats véritablement concluants. Toute notre dernière série d'expériences sur l'action comparative de l'opium et de l'alcool a été pratiquée avec l'aide de notre ami M. Achille Lefebvre, externe des hôpitaux. Nous avons varié bien des fois le mode d'administration du bacille-virgule.

Nous avons exposé sur notre tableau le nombre respectif des animaux mis en expérience et les résultats obtenus par 30 procédés divers d'inoculation, à chacun desquels nous

Tableau de nos expériences d'inoculation du bacille-virgule.

Nos d'ordre.	Mode d'expérimentation.	Date des expériences.	Nombre des animaux inoculés.	Morts de l'inoculation du bacille-virgule.	Survie.	Morts de péritonite.	Morts d'accidents divers, chutes, etc.
1	Injection de culture pure dans l'estomac	Décembre 1884, février 1885, 1er juillet.	9 cobayes	2 cobayes	7 cobayes	»	»
2	Ingestion d'une goutte d'huile de croton, de carbonate de soude et de bacille-virgule.	*Idem.*	3 cobayes	»	3 cobayes	»	»
3	Ingestion de sulfate de soude carbonaté et de bacille-virgule.	*Idem.*	6 cobayes	»	6 cobayes	»	»
4	Ingestion de laudanum, de carbonate de soude et, 20 minutes après, de bacille-virgule.	*Idem.*	3 cobayes	»	3 cobayes	»	»
5	Ingestion de morphine, de carbonate de soude et, 20 minutes après, de bacille-virgule.	*Idem.*	1 cobaye	»	1 cobaye	»	»
6	Ingestion de poudre de cantharides et, le lendemain, de bacille-virgule.	26 janvier.	5 cobayes 5 chiens	»	5 cobayes 5 chiens	»	»
7	Injection sous-cutanée d'une culture pure..................	4 décembre 1884, mai 1885.	15 cobayes 2 rats	»	15 cobayes 2 rats	»	»
8	Injection péritonéale d'une culture pure....................	20 février.	2 cobayes	»	2 cobayes	»	»
9	Injection dans la veine fémorale d'une culture pure........	16 décembre.	1 lapin 1 chien	»	1 lapin 1 chien	»	»
10	Injection dans le duodénum d'une culture pure............	Novembre 1884, décembre 1884, février 1885.	16 cobayes 6 chiens	4 cobayes 1 chien	9 cobayes 4 chiens	3 cobayes 1 chien	»
11	Injection dans le duodénum après ligature du canal cholédoque.	8 février.	3 cobayes	1 cobaye	»	»	2 cobayes
12	Injection duodénale d'huile de croton, puis de bacille-virgule.	6 et 9 mai.	4 cobayes 2 chiens	2 cobayes	2 chiens	2 cobayes	»
13	Injection duodénale précédée d'injection stomacale d'alcool à 40°.	»	3 cobayes	2 cobayes	1 cobaye	»	»

14	Expérience de Koch avec carbonate de soude et teinture d'opium.	16 mai, etc.	14 cobayes	14 cobayes	»	»	»
15	Expérience de Koch avec quantité moindre de teinture d'opium.	Mai, juin, juillet.	9 cobayes	»	9 cobayes	»	»
16	Expérience de Koch avec injection sous-cutanée de teinture d'opium.	*Idem.*	2 cobayes	»	2 cobayes	»	»
17	Expérience de Koch avec culture bouillie..................	*Idem.*	1 cobaye	»	1 cobaye	»	»
18	Expérience de Koch sans injection péritonéale.............	*Idem.*	1 cobaye	»	1 cobaye	»	»
19	Expérience de Koch avec injection péritonéale de morphine.	*Idem.*	7 cobayes	»	7 cobayes	»	»
20	Expérience de Koch avec injection sous-cutanée de morphine.	*Idem.*	2 cobayes	»	2 cobayes	»	»
21	Expérience de Koch avec injection péritonéale d'une solution aqueuse d'extrait d'opium.	*Idem.*	4 cobayes	»	4 cobayes	»	»
22	Expérience de Koch en substituant l'alcool à la teinture d'opium.	*Idem.*	11 cobayes	11 cobayes	»	»	»
23	Expérience de Koch avec injection d'alcool insuffisante pour déterminer la torpeur.	*Idem.*	9 cobayes	»	8 cobayes	»	1 cobaye
24	Injection dans l'estomac d'alcool, 1 heure après de carbonate de soude et, 20 minutes après, de bacille-virgule.	*Idem.*	4 cobayes	1 cobaye	3 cobayes	»	»
25	Ingestion d'alcool carbonaté et, 40 minutes après, de bacille-virgule.	*Idem.*	12 cobayes	6 cobayes	6 cobayes	»	»
26	Ingestion d'alcool, le lendemain d'alcool carbonaté et de bacille-virgule.	*Idem.*	3 cobayes	»	3 cobayes	»	»
27	Injection d'alcool et, 4 jours après, de carbonate de soude puis de bacille-virgule.	*Idem.*	6 cobayes	2 cobayes	4 cobayes	»	»
28	Ingestion d'alcool et, 1 h. 20 m. après, de bacille-virgule...	*Idem.*	3 cobayes	1 cobaye	2 cobayes	»	»
29	Injection d'alcool et, 24 heures après, de bacille-virgule....	*Idem.*	2 cobayes	»	2 cobayes	»	»
30	Ingestion d'alcool répétée au bout de 24 heures, puis de bacille-virgule.	*Idem.*	3 cobayes	3 cobayes	»	»	»
	Total particulier..................................		163 cobayes 14 chiens 2 rats bl. 1 lapin	49 cobayes 1 chien	106 cobayes 12 chiens 2 rats 1 lapin	5 cobayes 1 chien	3 cobayes
	Total général..................................		180	50	121	6	3

avons été conduit pas à pas par l'étnde méthodique des succès et des insuccès obtenus.

Sans entrer dans des détails inutiles, nous ferons remarquer que l'injection duodénale de culture pure ne nous a donné que 4 morts sur 16 (1/4) chez le cobaye et nne mort sur 6 chez le chien, pouvant être attribuées à l'inoculation. 3 cobayes sont morts de péritonite par suite d'accidents causés par l'imperfection de la suture (2 cas d'étranglement intestinal, 1 cas de blessure de l'intestin pendant la réduction). Un de nos chiens a succombé à l'oubli d'un tampon d'ouate dans la cavité péritonéale.

L'injection duodénale après ligature du canal cholédoque nous a donné sur 3 cobayes une seule mort [1] sans trace de péritonite avec lésions se rapportant au choléra. Les 2 autres périrent plns tardivement de l'opération.

Nous avons eu au début de nos expériences 2 résultats isolés par l'injection dans l'estomac de plusieurs centimètres cubes de culture fourmillant de bacilles-virgule. Puis l'injection stomacale est restée sans effet sur 25 cobayes et 5 chiens, en la faisant précéder à un intervalle variable de l'ingestion : 1° d'huile de croton, puis de carbonate de soude; 2° d'une solution contenant, pour 100 grammes d'eau, 25 grammes de sulfate de sonde et 5 grammes de carbonate de soude, et administrée à la dose d'un centimètre cube par 100 grammes du poids de l'animal; 3° de laudanum, puis de carbonate de soude; 4° de morphine et de carbonate de soude; 5° de poudre de cantharide.

L'injection sous-cutanée soit de cultures jeunes, soit de cultures anciennes contenant les formes arrondies que nous avons décrites, est restée sans résultat sur 15 cobayes et 2 rats. Nous avions fait cette expérience dès le 4 décembre 1884.

L'injection dans le péritoine ou dans la veine fémorale de

[1] On ne peut objecter à la faible proportion de nos résultats positifs par l'injection duodénale l'ancienneté de nos cultures, puisque ces expériences avaient lieu à la fin de 1884. Nos cultures, comme on le verra plus loin, ont conservé d'ailleurs jusqu'ici toute leur virulence.

cultures pures à la dose de 1 centimètre cube n'a pas déterminé d'accidents dignes d'être notés.

N'étant pas satisfait de ces résultats, encore plus négatifs que ceux de l'injection duodénale, nous avons répété cette dernière expérience sur 4 cobayes et 2 chiens en injectant dans l'intestin, immédiatement avant le bacille-virgule, 1/2 à 1 goutte d'huile de croton mélangée avec 1 centimètre cube d'huile d'amande douce. 2 cobayes succombèrent en moins de 12 heures, présentant à l'autopsie l'absence de péritonite et une distension de l'intestin par un liquide séreux chargé de bacilles-virgule. 2 autres cobayes succombèrent au bout de 48 heures avec des lésions récentes de péritonite : leur intestin présentait de petites plaques gangreneuses grisâtres.

C'est alors qu'ayant connaissance de l'expérience de Koch, nous l'avons répétée sur 14 cobayes à plusieurs reprises. 10 cobayes ont succombé dans la nuit, 3 avant la fin des premières 24 heures et 1 au bout de 36 heures. Ce dernier a présenté pendant 12 heures une diarrhée jaunâtre.

Nous avons d'abord recherché si les facteurs indiqués : carbonate de soude, culture de choléra, teinture d'opium, devaient être associés pour provoquer la mort.

Nous avons donc répété l'expérience de Koch sur 2 cobayes par le procédé classique, sur 1 autre en faisant bouillir la culture, sur un troisième en supprimant l'injection péritonéale de teinture d'opium. Seuls les deux premiers cobayes moururent (ils sont comptés au nombre des 14 cités plns haut).

Il nous semblait bien naturel d'alcaliniser le contenu de l'estomac, puisque la moindre proportion d'acide chlorhydrique dans les cultures empêche le développement du bacille-virgule; mais pourquoi cette nécessité d'injecter dans le péritoine de la teinture d'opium?

Koch attribuait une grande importance, dans la pathogénie du choléra expérimental chez le cobaye, à l'état de torpeur où il plonge ses animaux par l'injection péritonéale. Voulant éviter l'injection de plusieurs centimètres cubes de liquide (1 centimètre cube pour 200 grammes), nous avons préparé

une teinture d'extrait d'opium contenant, pour la même dose d'alcool à 56°, une proportion double de la substance que nous croyons active.

9 cobayes ont subi l'expérience de Koch avec l'injection péritonéale de 1 centimètre cube de cette teinture par 400 grammes de leur poids. Ils avaient donc la même dose d'extrait d'opium et moitié seulement de la dose d'alcool de la première expérience. Ces cobayes survécurent tous, et après l'injection, aucun ne tomba dans cette torpeur profonde qui frappe si vite les cobayes après injection de 1 centimètre cube de teinture d'opium par 200 grammes de leur poids.

Nous avons essayé de répéter l'expérience de Koch en remplaçant l'injection péritonéale de teinture d'opium par une injection sous-cutanée de la même teinture; puis par une injection péritonéale d'une solution aqueuse d'extrait d'opium, et par une injection péritonéale ou sous-cutanée de chlorhydrate de morphine.

Tous les cobayes ainsi traités survécurent. Aucun n'était tombé dans la torpeur après l'opération.

C'est alors qu'instituant une série d'expériences comparatives, nous nous sommes assuré que l'injection, soit dans l'estomac, soit sous la peau, soit dans le péritoine du cobaye, d'une dose considérable d'opium ou de ses alcaloïdes (30 à 35 centigrammes d'extrait d'opium ou 4 à 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine) ne détermine chez l'animal en expérience aucune action soporifique notable.

Bien au contraire, l'injection dans le péritoine d'une certaine dose d'alcool le plonge en quelques instants dans une torpeur voisine du coma. L'alcool à 90° est trop irritant; il est préférable d'employer l'alcool de 56 à 60° à la dose de 1 centimètre cube par 200 grammes du poids de l'animal. C'est la dose indiquée par Koch pour la teinture d'opium.

Restait à nous assurer que les cobayes traités ainsi après l'ingestion de carbonate de soude et de bacilles-virgule succomberaient aussi bien qu'en employant la méthode de Koch.

11 cobayes sur 11 succombèrent : 5 pendant la nuit qui suivit l'inoculation, 3 dans les 24 heures, 2 en 36 heures, le

dernier au bont de 60 heures. Tous, immédiatement après l'injection d'alcool, avaient été plongés dans nne torpeur interrompue par certains moments d'excitation passagère, pour n'en sortir qu'au bout de 1 à 2 heures environ.

Sur 9 autres cobayes qui subirent l'injection d'alcool, soit dans le péritoine, *en dose insuffisante pour provoquer le sommeil alcoolique*, soit sous la peau, aucnn ne succomba à l'action du bacille-virgule. Un seul mourut ultérieurement à la suite de désordres graves déterminés par l'injection dans chaque cuisse de plus de 1 centimètre cube d'alcool à 90°. Nous étions dès lors convaincu que, dans l'expérience de Koch, l'opium ne sert à rien, et l'alcool agit seul. Comme on peut obtenir l'ivresse du cobaye aussi facilement par l'injection de l'alcool dans l'estomac que par l'injection péritonéale, nous avons essayé de donner le choléra à ces animaux sans toucher le péritoine. A cet effet nous avons d'abord, par des expériences comparatives, fixé à 40° centésimaux le degré de l'alcool qui peut être injecté sans produire d'action corrosive dans l'estomac des cobayes. La dose doit être de 1^{cc},6 à 1^{cc},8 par 100 grammes du poids de l'animal.

Les mères pleines doivent recevoir une dose un peu plus faible, car il faut tenir compte chez elles dn poids des fœtus, qui n'ont rien à voir avec l'ivresse de la mère.

Une série de cobayes ont ainsi reçu dans l'estomac soit de l'alcool à 40° pur, soit le même alcool contenant en dissolution 5 0/0 de carbonate de soude. La cultnre de bacilles-virgule leur a été injectée dans l'estomac, soit une demi-heure à une heure, soit 24 heures après l'ingestion de l'alcool simple ou carbonaté. D'autres cobayes ont reçu une première injection d'alcool, soit 1 heure, soit 4 jours avant l'injection du carbonate de soude et des bacilles-virgule. Enfin plusieurs autres cobayes reçurent l'injection stomacale d'alcool à 40°, soit une fois, soit deux fois à 24 heures d'intervalle et, de trois quarts d'heure à 1 h. 20 m. après la dernière injection d'alcool, celle du bacille-virgule. (Voir le tableau de nos expériences.)

Sur 33 cobayes traités par ces diverses méthodes, 13 moururent du choléra, 5 pendant la nuit, 2 en 24 heures, 6 avant

la fin du quatrième jour. Les 3 cobayes de la dernière expérience succombèrent tous. Ces résultats étaient très satisfaisants.

Pour nous assurer de l'action favorable de l'alcool, nous avons de nonveau inoculé dans le duodénum avec 1 à 4 gouttes de bouillon contenant des bacilles-virgule à un certain degré de dilution 3 cobayes plongés depuis une heure dans le sommeil alcoolique par injection stomacale. 2 de ces cobayes moururent dans la nuit sans trace de péritonite.

Nous n'avions d'ailleurs fait qu'une boutonnière péritonéale de 6 millimètres environ an voisinage dn duodénum, et l'injection avait été pratiquée dans nne anse voisine avec toutes les précautions de l'antisepsie. Le troisième survécut. Celles de nos expériences qui présentent le plus d'intérêt sont celles qui nous sont personnelles, c'est-à-dire nos expériences avec l'alcool. Nous les analyserons plus loin après avoir donné les raisons qui nous font considérer les 50 animaux morts de nos expériences comme étant bien morts du choléra, par suite de l'inoculation du bacille-virgule.

Symptômes du choléra expérimental chez le cobaye.

L'injection d'alcool dans le péritoine ou dans l'estomac plonge l'animal dans une torpeur alcoolique sur laquelle nons n'insisterons pas; il se réveille en général au bout de 1 à 2 heures. S'il doit succomber en quelques heures, on remarque dès ce moment un affaiblissement notable du train de derrière; l'animal reste affaissé; on sent au travers des parois du ventre l'intestin grêle rouler sous le doigt. Si on le place sur une table, ses pattes ne lui obéissent plus, et s'y appuient convulsivement et par saccades, sans le faire progresser. Le poil est sec et hérissé. Quant on tient l'animal dans la main, les quatre membres, surtout les postérieurs, se raidissent et semblent être le siège de crampes. Il tombe alors dans l'abattement et succombe parfois au bout de 4 ou 5 heures seulement. La température s'abaisse considérable-

ment et, de son degré normal (39°, 5 à 40° dans le rectum), tombe aux approches de la mort à 34° et même 32° [1].

Beaucoup de cobayes succombent dans les 12 ou 24 heures qui suivent l'inoculation. Ceux-ci se remettent de leur torpeur alcoolique avant de présenter les symptômes que nous avons indiqués ; le ventre se gonfle et paraît très sensible à la pression ; ils boivent avec avidité de grandes quantités de lait et même d'eau pure. La mort arrive dans l'algidité et dans le coma.

Certains cobayes succombent moins vite ; ils paraissent malades au bout de 12 à 24 heures ; leur ventre se gonfle et devient sensible ; ils ont des crampes, restent affaissés sur leur train de derrière et sont pris d'une diarrhée jaunâtre qui peut atteindre un degré d'abondance extrême. La diarrhée, qui est d'abord constituée par la quantité énorme des matières du cæcum, devient de plus en plus séreuse pour offrir l'aspect d'un mucus incolore, visqueux, contenant en suspension de petits grumeaux blanchâtres. Si le cobaye survit jusqu'au quatrième jour environ, la diarrhée se supprime, le ventre s'aplatit ; il s'écoule toujours de temps en temps, par l'anus, une petite quantité de mucus visqueux ; l'affaiblissement devient extrême ; la maigreur, squelettique. Un de nos cobayes, qui pesait au moment de l'inoculation 740 grammes, a diminué ainsi en 2 jours 1/2 de 90 grammes ; un autre dans les mêmes conditions est tombé en 4 jours du poids de 650 grammes à celui de 530 grammes. Ce dernier, peu de temps avant la mort, présentait une maigreur telle que sa peau ne glissait plus sur les parties sous-jacentes. Sa cornée était sèche, et les paupières amincies restaient distantes de 1 millimètre au moins de la conjonctive bulbaire.

Les cobayes qui présentent de la diarrhée et qui succombent en plusieurs jours nous ont paru présenter une certaine variation de la température, qui tombe d'abord à 36° environ, pour s'élever à 38°, 5 ou même au degré normal, puis s'abaisser de nouveau aux approches de la mort.

[1] Nous insisterons sur la nécessité de prendre, chez le cobaye, la température rectale à une profondeur de 4 à 5 centimètres. Le thermomètre marque à, en effet, un degré de plus environ qu'à l'entrée du rectum.

Sur nos 49 cobayes morts de l'inoculation du bacille-virgule, 4 sont morts de 3 à 5 heures après l'opération.

24 sont morts en moins de 16 heures, 9 dans les 24 heures, 5 en 36 heures, 1 en 48 heures, 3 en 2 jours 1/2, 1 en 3 jours 1/2, 1 en 4 jours, et 1 en 4 jours 1/2.

Le seul chien qui a succombé dans les mêmes conditions est mort 26 heures après avoir reçu une injection de bacilles-virgule dans le duodénum.

Anatomie pathologique.

Chez les cobayes morts en moins de 24 heures, nous trouvons : un état gluant du péritoine; l'intestin légèrement injecté à sa surface et parfois comme rétracté sur lui-même, surtout au niveau du jejunum et du duodénum [1] ; le cæcum présente son volume normal. Si nous incisons le tube intestinal, nous remarquons que l'estomac contient un mucus clair, mêlé de débris alimentaires, et parfois une petite quantité du bouillon injecté. Le duodénum, le jejunum et la portion supérieure de l'iléon contiennent un enduit crémeux adhérent qui voile l'injection fine de la muqueuse sous-jacente.

L'iléon contient parfois des matières pâteuses, et le plus souvent une certaine quantité d'un liquide incolore, contenant en suspension de petits grumeaux blanchâtres. Nous avons trouvé, 5 heures seulement après l'inoculation, la partie terminale de l'intestin grêle déjà remplie de ce liquide séreux et le cæcum occupé par une diarrhée jaunâtre. Si on lave la muqueuse intestinale par l'action d'un filet d'eau, on remarque qu'il persiste toujours à sa surface une mince couche crémeuse souvent un peu grisâtre et très adhérente; cette couche ne peut être enlevée que par le raclage.

L'examen de la couche sous-jacente de la muqueuse y montre un piqueté congestif souvent assez marqué dans le duodénum, mais présentant son maximun d'intensité à mesure

[1] Pour la commodité de nos descriptions, nous donnons le nom de duodénum à la portion de l'intestin grêle située entre le pylore et la tête du pancréas, et celui de jejunum et de l'iléon réciproquement aux deux moitiés du segment inférieur.

qu'on s'approche dn cæcnm. Les plaques de Peyer sont saillantes, entourées d'une collerette ronge, et l'on observe entre les follicules lymphatiques, d'un blanc rosé, un réseau vasculaire finement injecté.

L'estomac présente parfois des plaques congestives ou de fines arborisations. Le plus souvent, même dans les cas d'ingestion répétée d'alcool à 40°, la muqueuse n'offre aucune altération macroscopique.

Quand la mort arrive entre 24 et 30 heures, l'iléon et une partie du jejnnum contiennent en général un liquide séreux assez abondant. Toujours la partie supérieure de l'intestin grêle renferme un mucns crémeux, d'ailleurs à pen près normal chez le cobaye dans le duodénum, au-dessus de l'ampoule de Vater. Le cæcum est rempli de diarrhée jaune très fluide, formée par le mélange de la bouillie pâteuse qui s'y trouvait antérieurement avec la sécrétion séreuse de l'intestin grêle.

C'est en général de 24 à 36 heures après l'inoculation que cette diarrhée commence à chasser devant elle les matières dures et moulées du gros intestin.

Chez les cobayes qui succombent en pleine période diarrhéique, le jejunum dans sa partie inférieure, l'iléon et tout le gros intestin sont distendus par des matières liquides. La surface en est d'un gris terne, et si on examine l'aspect de la muqueuse sous un filet d'eau, on remarque que l'enduit crémeux adhérent a disparu dans l'iléon, tandis qu'on en retrouve des traces vers le duodénum. La muqueuse offre un aspect terne sans arborisations vasculaires. Les plaques de Peyer sont peu visibles.

Quand la diarrhée a duré 24 à 48 heures et qu'elle est devenue tont à fait séreuse, elle diminue, puis se supprime. Ces cobayes arrivent à un état de maigreur extrême. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve tout le tube digestif d'une teinte gris rosé, diminué de calibre et comme au large dans la cavité péritonéale. Le contenu est constitné par un mucus visqueux.

L'injection de la mnqueuse est à peine marquée, de même que celle des plaques de Peyer.

On peut observer le sphacèle de l'intestin :

Dans deux cas d'injection duodénale dn bacille-virgule, précédée de celle d'huile de croton, et suivis de mort au bout de 24 à 30 heures, et dans un cas d'inoculation par la méthode de Koch, suivi de mort au bout de 36 heures, tous trois avec diarrhée, sans péritonite, nous avons observé dans l'iléon et le cæcum de petites plaques jaunâtres de gangrène de quelques millimètres de diamètre. Un autre cobaye mort an bout de 40 heures, sans avoir présenté de diarrhée, offrit à l'antopsie une péritonite toute récente, sans fausses membranes, sans adhérences intestinales, et caractérisée par une simple injection du péritoine qui contenait une certaine quantité de matières diarrhéiques. Un autre cobaye succomba avec une péritonite un peu moins récente. Les faits que nous venons de signaler nous font supposer, si nous examinons avec soin l'histoire de ces deux cobayes, qu'ils ont succombé à une péritonite secondaire du choléra : L'intestin présentait le liquide et les lésions caractéristiques. La minceur extrême de l'intestin dn cobaye explique bien la possibilité de ces escarres, dans une maladie où l'entéromycose est si accentuée.

La gangrène de l'intestin a d'ailleurs été observée chez l'homme[1], mais très rarement. Et d'après Griesinger les valvules conniventes de l'iléon sont souvent le siège d'une mortification superficielle, au voisinage de la valvule iléo-cæcale. Hamernyk a observé la perforation de l'intestin. Plus fréquemment on trouve de petites plaques gangreneuses dans le cæcum. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que le cobaye puisse présenter exceptionnellement ces lésions.

Le péritoine offre fréquemment une desquamation épithéliale. Nous nous sommes assuré dans presque toutes nos autopsies qu'il ne contenait pas de bactéries, en ensemençant sur la gélatine et l'agar-agar le liquide visqueux de la surface de l'intestin, et les quelques grumeaux de fibrine coagulée qu'on y observe quand on a fait une injection péritonéale d'alcool. Nous exceptons naturellement les cas de gangrène de l'intestin suivis de péritonite.

[1] *Dictionnaire Dechambre*, p. 847, art. CHOLÉRA.

L'examen méthodique du liquide des différents points du tube digestif nous a fait reconnaître que l'estomac contient souvent dans son mucus des bacilles-virgule; que ces bacilles, dans les cas foudroyants, sont surtout abondants dans le liquide crémeux du jejunum, mais qu'on les retrouve déjà en grande quantité au bout de 3 à 4 heures, dans les cas foudroyants, à la fin de l'iléon.

Dans les cas prolongés, le bacille-virgule existe surtout dans l'iléon et dans le cæcum.

Nous l'avons trouvé pendant la vie, par la méthode des plaques, dans la diarrhée de plusieurs cobayes.

La présence du bacille-virgule dans l'estomac, dans les cas prolongés, paraît due au reflux du contenu de l'intestin grêle. Jamais le cobaye ne présente de vomissements.

La réaction du tube intestinal est toujours neutre et même parfois d'une acidité très légère dans l'intestin grêle du cobaye sain, très acide dans l'estomac, et franchement acide dans le cæcum. Ce dernier contient toujours une pâte assez épaisse, et le gros intestin, des matières dures et moulées. La diarrhée s'obtient difficilement chez le cobaye, même par l'action de purgatifs énergiques, et nous les avons vus succomber à l'ingestion d'huile de croton, avant que la diarrhée n'ait paru au dehors.

Au contraire, chez tous les cobayes qui sont morts du choléra, la réaction de l'estomac s'est trouvée très rarement neutre, presque toujours franchement alcaline. Le contenu de l'intestin grêle est très alcalin, et l'acidité du cæcum disparaît à mesure que son contenu devient diarrhéique.

Au point de vue histologique, nous ajouterons que le mucus crémeux du jejunum contient une grande quantité d'épithéliums à peine altérés, et des bacilles-virgule presque à l'état de pureté. Les cellules épithéliales ne se retrouvent dans l'iléon qu'à l'état de débris, et les bacilles-virgule s'y montrent surtout très apparents ainsi que dans le cæcum, quand le flux diarrhéique en a chassé les bactéries préexistantes.

Le foie présente souvent une teinte congestive; la vésicule est souvent distendue; elle contient des flocons blanchâtres et une bile d'un jaune clair. Jamais nous n'avons observé de

coloration biliaire du mucus crémeux avoisinant l'orifice du canal cholédoque.

Le rein est fréquemment congestionné. Dans un cas où la mort n'eut lieu qu'au bout de 4 jours, il présentait une teinte rougeâtre semée de points ternes, et la vessie contenait 3 centimètres cubes d'une urine très albumineuse et franchement acide.

La rate présente son aspect normal.

Histologiquement, les lésions de l'intestin, desquamation épithéliale, destruction des parties superficielles de la muqueuse, entéromycose, sont absolument les mêmes que chez l'homme.

Pour le foie, nous avons observé, sur nos coupes au violet 6 B, quelques plaques transparentes, n'offrant que des cellules décolorées à noyaux tuméfiés et granuleux.

Le rein cité plus haut, que nous avons examiné après l'action de l'acide osmique, est le siège d'une néphrite infectieuse très remarquable :

Les capillaires présentent nne congestion intense; certains glomérules sont séparés par un exsudat hyalin de la capsule desquamée ; les épithéliums sont granuleux, se désagrègent, et ne se colorent plus par le violet, soit dans les tubes contournés, soit dans les tubes droits, où l'on observe la chute du revêtement cylindrique avec formation de cylindres hyalins.

Dans toutes nos autopsies qui ont eu lieu très peu de temps après la mort, nous avons ensemencé avec des parcelles du foie et du rein des tubes de gélatine ; nous avons laissé de côté les autres viscères comme étant moins propices à la recherche des microbes.

Sur 27 autopsies, nous avons obtenu 22 fois des résultats positifs; sur 2 cas seulement, les colonies ne liquéfiaient pas la gélatine.

Dans les 20 autres cas, il s'est développé de nombreux bacilles-virgule, conjointement à quelques autres espèces de bactéries.

Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenus chez l'homme. Les 5 cas négatifs ne nous étonnent pas ; car sou-

vent deux ou trois tubes seulement, sur 5 ensemencés avec les mêmes viscères, ont présenté des cultures, et l'aiguille de platine peut éventuellement rencontrer un point qui ne présente pas de microbes. Nous avons obtenu des cultures du foie et du rein chez plusieurs cobayes ayant succombé de 4 à 8 heures seulement après l'inoculation.

Nous croyons avoir suffisamment démontré par cette longue description du choléra du cobaye, que les symptômes et les lésions observés ressemblent absolument aux symptômes et aux lésions du choléra chez l'homme. Ces lésions du choléra sont caractéristiques, si l'on fait suivre l'examen macroscopique de l'examen microscopique et de la recherche des bactéries, et différencient nettement le choléra des autres affections auxquelles on a voulu l'assimiler, au point de vue de l'anatomie pathologique.

Pathogénie du choléra chez le cobaye.

Nous avons vu combien certains modes d'inoculation se sont montrés supérieurs à d'autres méthodes en apparence peu différentes.

Si l'on consulte les résultats que nous avons acquis, on reconnaîtra sans peine l'alcool comme étant la substance la meilleure pour faciliter chez le cobaye l'apparition du choléra.

Quelle est donc l'action de l'alcool?

Nous l'avons étudiée par une série d'expériences comparatives :

L'alcool, aux degrés et aux doses que nous avons précisés pour l'estomac et le péritoine, ne détermine pas d'irritation appréciable. Par l'une ou l'autre de ces voies, il nous paraît provoquer une hypersécrétion du liquide intestinal qui est alors légèrement alcalin. L'estomac reste acide dans le cas d'injection péritonéale; mais quand on fait ingérer, soit une fois, soit mieux deux ou trois fois, à 24 heures d'intervalle, une certaine dose d'alcool à 40°, la réaction de la muqueuse stomacale perd son acidité, pour devenir neutre ou très légèrement alcaline.

Le bacille-virgule devait donc, dans ces conditions, fran-

chir aisément l'estomac, et pénétrer à l'état d'activité dans le duodénum.

C'est ainsi qu'expérimentalement nous avons été amené à la suppression du carbonate de soude.

Nous pensons que l'alcool agit d'une façon complexe : 1° en neutralisant la réaction de l'estomac; 2° en abaissant de 1 à 2° pendant la période d'ivresse la température du cobaye, qui varie de 39°,5 à 40° dans le rectum; 3° en déterminant un certain degré d'irritation gastro-intestinale.

Ces trois conclusions sont basées sur l'étude attentive de toutes nos expériences, et ressortent assez bien de ce fait que l'alcalinité seule de l'estomac ne suffit pas pour donner le choléra aux cobayes par suite de l'ingestion du bacille-virgule. (Voir notre tableau, exp. 2, 3, 4 et 5.)

La pénétration du bacille-virgule dans le duodénum ne suffit pas non plus, puisque, sur 16 cobayes, 9 ont survécu. Si, au contraire, nous faisons précéder l'injection duodénale de l'ingestion d'alcool, nous avons 2 morts rapides sur 3 cobayes.

L'irritation de la muqueuse intestinale par l'huile de croton a donné de bons résultats par l'injection duodénale sans l'emploi de l'alcool. Mais l'action drastique de l'huile de croton est de nature à causer un affaiblissement notable de l'animal en expérience, et à diminuer de beaucoup sa résistance contre l'action pathogène des bactéries contenues dans l'intestin.

L'huile de croton agit bien moins sur le cobaye quand elle est simplement injectée à l'état dilué dans l'estomac.

D'ailleurs, les animaux opérés avec injection duodénale d'huile de croton ont reçu un centimètre cube chacun d'une culture d'un richesse extrême en bacilles-virgule. Et ces bacilles en si grand nombre ont certainement bien des chances de résister contre les causes de destruction.

Pour ce qui concerne l'action de l'alcool, nous rappellerons que le développement du bacille-virgule devient très lent à la température de 40°.

Ces faits, rapprochés de nos insuccès expérimentaux, nous donnent à penser que l'abaissement de la température, déter-

miné par l'accès d'ivresse, peut faciliter chez le cobaye l'invasion du choléra, de même que chez les oiseaux le refroidissement artificiel facilite l'apparition des accidents charbonneux.

Notre seul chien qui soit mort du choléra était maigre et mal nourri, et par conséquent ne présentait pas une grande résistance vitale.

Un dernier détail, non sans importance, complétera cette étude : l'estomac du cobaye, nourri de substances végétales, est toujours rempli d'un pâte verdâtre très acide, qui s'imbibe des matières ingérées. Pour obtenir de bons résultats par la méthode de l'alcool en injection stomacale, il est indispensable de nourrir les cobayes exclusivement au pain, au son et au lait, afin que leur estomac ne contienne plus qu'une substance assez liquide.

L'alcool exerce ainsi uniformément son action snr la muquense gastrique, et le bouillon de culture passe en peu d'instants dans le duodénum.

L'inoculation du bacille de Finkler à l'état de culture pure détermine, comme l'a dit Koch à sa seconde conférence de l'Office sanitaire, une action pathogène assez analogue de celle produite par le bacille du choléra morbus. Toutefois, le contenu de l'intestin, sur 4 cobayes inoculés par la méthode de Koch modifiée par nous (injection péritonéale d'alcool à 56°), s'est montré constitué par une sorte de bouillie rougeâtre, dans deux cas de mort dans les 12 heures. L'un de ces deux cobayes présentait déjà de la diarrhée dans le cæcum. La muqueuse est revêtue d'une couche de mucus visqueux, adhérent, de coloration rougeâtre. Les plaques de Peyer sont uniformément congestionnées, de teinte violacée. Les phénomènes congestifs nous semblent plns intenses.

(Nous ne voulons pas généraliser ces cas particuliers, nos expériences étant en trop petit nombre.) Les deux derniers cobayes sont morts en notre présence le lendemain de l'inoculation : l'nn à 9 heures du matin, l'autre à 1 heure du soir. Les symptômes ont été à peu près ceux dn choléra déterminé par l'inoculation du bacille-virgule de Koch. L'autopsie fut pratiquée sur-le-champ, et nons avons pu constater sur la sur-

face péritonéale de l'intestin grêle un aspect marbré correspondant aux plaques jaunes ou rougeâtres de la muqueuse, ainsi que l'injection très nette d'un beau réseau lymphatique, rempli d'un contenu laiteux. L'estomac et le cæcum étaient acides sur un des premiers cobayes. Tout le tube digestif chez les trois autres était plus franchement alcalin encore que dans le choléra. Nous y avons retrouvé le bacille-virgule de Finkler en abondance extrême. Les coupes de l'intestin nous l'ont montré soit en couche compacte là où le revêtement épithélial était encore en place (partie supérieure de l'intestin grêle), soit pénétrant dans l'orifice des glandes en tubes, soit envahissant avec les autres bactéries la muqueuse et la sous-muqueuse, dont les couches superficielles, comme dans le choléra morbus, sont complètement détruites.

L'inoculation de fragments du foie et du rein dans plusieurs tubes de gélatine nous a donné, pour les deux cobayes autopsiés au moment de la mort, le même résultat que l'ensemencement des viscères des cholériques. Nous avons laissé de côté les viscères des deux premiers animaux, morts plusieurs heures avant l'autopsie. La vessie était vide dans tous les cas.

Le rein nous paraît présenter un certain degré de néphrite. Nous nous gardons bien de conclure ici du cobaye à l'homme; mais en présence de l'analogie si grande des deux bacilles-virgule, soit dans leur morphologie, soit dans leurs colonies sur la gélatine, soit encore dans leur action pathogène sur le cobaye, il serait bien intéressant de pratiquer sur l'homme une série d'autopsies du choléra nostras, et de suivre à cet effet la méthode anatomique et expérimentale qui nous a servi pour le choléra morbus.

CHAPITRE IV.

CONCLUSIONS.

Nous croyons pouvoir tirer de nos recherches des conclusions théoriques et pratiques.

Au point de vue de l'étiologie du choléra, nous croyons

avoir démontré définitivement la spécificité dn bacille-virgule, déjà presque certaine d'après les savantes recherches dn professeur Koch et des auteurs que nous avons cités dans notre historique.

Toutes les critiques lancées contre le bacille-virgule de Kock sont vaines et basées sur le pur raisonnement ou sur des faits mal observés.

Le bacille-virgule est tout spécial au choléra morbus. On l'y rencontre toujours, et l'étude de la morphologie et de la vitalité de ce microbe s'accorde parfaitement avec tous les faits observés de contagion et de transmission du choléra.

Depuis longtemps, l'étude approfondie des faits a démontré que l'extension du choléra hors du delta du Gange[1] est subordonnée aux rapports qui existent entre les peuples, soit par terre, soit par la navigation.

Par terre, l'homme transporte sur lui le germe cholérique, le propage par ses déjections, par ses linges. Le simple séjour dans une localité saine d'un individu atteint de diarrhée prémonitoire, et qui, même après son départ, n'a eu qu'une attaque bénigne du choléra, a déterminé plusieurs fois l'apparition d'une épidémie terrible. D'autres fois, la première personne frappée dans une ville trés éloignée des localités atteintes succombe en quelques heures après l'ouverture d'une malle d'où elle vient de tirer les effets humides et souillés de déjections d'un de ses parents, mort au loin du choléra.

L'air sec est un obstacle insnrmontable à la diffusion du germe cholérique. C'est à M. Fauvel qu'appartient l'honneur d'en avoir démontré l'action désinfectante hien avant la découverte du bacille-virgule.

Au contraire, l'apparition des vents d'orages chauds et chargés de vapeur d'eau est presque toujours suivie d'une recrudescence des épidémies. Sur les navires, le liquide de la

[1] Koch, dans ses conférences de l'Office sanitaire, a montré combien le climat humide et chaud de cette contrée était favorable à l'endémicité du choléra. L'histoire des épidémies antérieures, les ravages récents du choléra à Marseille, à Toulon, à Paris; l'épidémie actuelle, qui sévit sur l'Espagne, témoignent que le fléau frappe de préférence les contrées malsaines, les villes, les quartiers, les habitations humides et malpropres.

cale, riche en chlorure de sodium et en matières organiques, est un excellent milieu de culture. C'est ainsi que le choléra peut ne pas faire de victimes pendant la traversée, ni pendant l'observation d'une quarantaine maritime, tandis qu'il éclate subitement le jour où l'on débarque la cargaison.

Le bacille-virgule est cependant un microbe assez fragile : il ne présente pas de forme stable, et l'apparition si facile des formes d'involution stériles que nous avons décrites est une des causes capitales de la terminaison des épidémies.

Si le bacille-virgule présentait aux agents microbicides la même résistance que les spores du charbon ou le bacille-tuberculeux, la mortalité serait effrayante, et le choléra serait endémique en bien des points du globe.

Le bacille du choléra paraît agir, comme celui de la fièvre typhoïde, à la suite de son développement dans le tube digestif.

Le défaut d'acidité du contenu stomacal, les troubles gastro-intestinaux sont les conditions favorables à son développement. L'alcoolisme les réunit toutes à la fois. Ces faits ressortent nettement de nos expériences.

La fréquence et la gravité du choléra chez les gens misérables et malpropres ainsi que chez les alcooliques, confirment notre manière de voir.

L'eau potable peut renfermer, aussi bien que ceux de la fièvre typhoïde, les germes du choléra, et donner naissance à des épidémies circonscrites. Le bacille-virgule peut en outre se cultiver aisément sur les substances alimentaires humides, notamment sur le pain, à la température ordinaire. De tous les faits que nous venons de citer, et des recherches qui sont consignées au cours de notre mémoire, nous tirerons, pour la prophylaxie du choléra, des conséquences pratiques d'une valeur réelle :

1° *Précautions à prendre dans un port de mer ou dans une localité saine.*

L'arrivée des navires provenant d'un lieu suspect doit être rigoureusement surveillée. Les quarantaines sont inutiles et

vexatoires, puisque les germes du choléra peuvent rester longtemps inoffensifs dans la cale du navire. Les passagers peuvent donc être admis à la libre pratique. L'administration des ports surveillera la désinfection des marchandises et de la cale du vaisseau. Pour ce qui est des précautions à prendre contre les personnes, elles sont du ressort de la surveillance médicale. Tout médecin appelé à soigner un premier cas de choléra devra veiller à la désinfection de toutes les matières contaminées. Jamais les selles ne seront jetées dans une fosse commune avant d'être désinfectées avec soin. Toutes les personnes qui approcheront un cholérique devront être d'une propreté minutieuse et se désinfecter tout particulièrement les mains.

Le meilleur agent de désinfection est le bichlorure de mercure, qui, à la dose de 1/100,000, empêche déjà le développement du bacille-virgule.

Nous conseillons pour les mains l'emploi d'une solution à 1/5,000. Le sublimé à cette dose n'est plus irritant et peut même servir, surtout à la dose de 1/10,000, en temps de choléra, aux ablutions de la face.

La désinfection des selles sera parfaite par l'addition d'une quantité égale d'une solution de sublimé à 1/1,000.

Les linges et les objets souillés seront désinfectés sûrement par le séjour : soit dans une étuve sèche, jusqu'à dessiccation, soit dans une solution de sublimé à 1/5,000 pendant une heure environ, ou bien dans l'eau bouillante, jusqu'à ce qu'ils en soient parfaitement imbibés.

2° *Précautions à prendre en temps d'épidémie.*

Pendant les épidémies de choléra, on se préservera presque à coup sûr en usant avec rigueur des soins de propreté et en surveillant la préparation des aliments.

Le linge blanchi en commun peut avoir été souillé par des effets contaminés. Et chacun sait combien les chiffonniers et les blanchisseuses payent un large tribut aux épidémies de choléra. On se préservera de ce danger en ne l'employant qu'après s'être assuré qu'il est bien sec.

Le pain devra être conservé à l'abri de tout contage. L'eau des fontaines publiques ne servira, soit à la boisson, soit aux usages culinaires, que convenablement bouillie. Un filtre poreux infecté pourrait contaminer à nouveau l'eau purifiée par l'ébullition.

Les aliments choisis seront ceux qui subissent pendant la cuisson une température voisine de 100°. On s'abstiendra de fruits, à moins qu'on en connaisse la provenance.

Toutefois, pour la viande et les fruits, le bacille-virgule ne peut guère exister qu'à leur surface; et, par snite, la viande rôtie et les fruits lavés à grande eau, puis pelés avec soin, n'offrent pas grand danger d'infection.

Il n'est pas besoin d'ajouter qu'il faut éviter avec soin les troubles gastriques, user au besoin de boissons acides (limonades contenant 2 à 3 grammes pour 1,000 d'acide chlorhydrique pur) et ne pas faire abus des boissons alcooliques.

Il n'est pas vrai que l'abus du rhum préserve du choléra; et maints individus, durant la récente épidémie, notamment des ouvriers italiens de Marseille et Toulon, furent frappés d'une attaque foudroyante après s'être enivrés à la suite d'un repas copieux composé de fruits ou d'aliments crus. Le café, le thé, l'alcool à faible dose, sont plutôt des excitants salutaires.

Les expériences faites sur l'acide sulfureux ne l'ont pas affirmé comme un désinfectant d'une grande énergie. Toutefois, l'acide sulfureux à donné de bons résultats dans la désinfection des appartements contaminés. Le chlore est excellent, mais la production du chlore est moins aisée que celle de l'acide sulfureux. Nous n'avons pas besoin d'ajouter qu'à l'exemple des linges la literie et le parquet de la chambre où a succombé un cholérique seront avantageusement désinfectés par la solution de sublimé. Les cadavres eux-mêmes devront être ensevelis dans une couche de sciure de bois humectée d'une solution de sublimé à 1/1,000.

Nous sommes convaincu de l'efficacité de ces mesnres, et l'on obtiendrait certainement, par leur emploi méthodique contre le choléra et les autres maladies infectieuses, notamment contre la fièvre typhoïde, d'excellents résultats.

3° *Traitement du choléra.*

Nous n'avons que peu de chose à dire de la thérapeutique du choléra. Toute diarrhée est suspecte en temps d'épidémie et doit être combattue sans retard. La prophylaxie, dans le choléra comme dans toutes les maladies infectieuses, est seule rationnelle. L'invasion de l'économie entière par les bactéries, et même, à leur défaut, par un poison spécial, élaboré par le bacille-virgule, ne permet guère de trouver contre le choléra un remède spécifique. La guérison des cas confirmés ne pourra qu'être favorisée par la médication stimulante. Il est particulièrement utile de réchauffer les malades en algidité.

La période de réaction doit être surveillée avec soin, et nous croyons qu'avec une thérapeutique bien entendue, c'est surtout et presque exclusivement pendant cette période, si souvent fatale, du choléra, que les médecins peuvent obtenir de réels effets curatifs.

4° *Vaccination préventive.*

Jusqu'ici les seules maladies infectieuses susceptibles d'être prévenues par une vaccination sont celles contre lesquelles une première attaque bénigne confère presque à coup sûr l'immunité. Le choléra peut, au contraire, frapper plusieurs fois le même sujet. Nous croyons cependant qu'on pourrait tenter la vaccination préventive des maladies infectienses, non pas par l'inoculation de leurs germes atténués, mais simplement par l'injection d'une certaine dose non mortelle du poison élaboré par ces germes. Nons ferons d'ici peu une série de recherches dans cette voie. Les prétentions du Dr Ferran semblent jusqu'alors bien téméraires. M. Ferran, après s'être contredit plusieurs fois sur la morphologie du bacille-virgule, après avoir affirmé que l'injection sous-cutanée d'une culture pure au cobaye où à l'homme détermine une attaque de choléra véritable avec présence du bacille-virgule dans les selles, vient de déclarer devant l'Académie des

sciences [1] que jamais les selles de ses inoculés ne contiennent ce même bacille-virgule. Ces contradictions sont indignes de l'auteur d'une si grande découverte. Et le Dr Ferran ferait bien, avant de revendiquer avec tant d'ardeur des récompenses pécuniaires, d'arrêter l'extension du choléra en Espagne, où le nombre des morts (22,000 jusqu'à ce jour) atteint et surpasse même tout ce qu'on avait vu dans les plus terribles épidémies.

[1] 13 juillet 1885.

Vu :
Le Président de la thèse,
V. CORNIL.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Paris. — Soc. d'imp. Paul Dupont, 41, rue Jean-Jacques-Rousseau (Cl.). 159.7.85.